

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 447**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2013 PCT/EP2013/063162**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001267**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2013 E 13730597 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2863896**

54 Título: **Forma farmacéutica para la liberación de principios activos**

30 Prioridad:

**25.06.2012 DE 102012105528**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**31.03.2017**

73 Titular/es:

**HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH&CO. KG (100.0%)  
Liebigstrasse 1-2  
65439 Flörsheim am Main, DE**

72 Inventor/es:

**FRANCAS, GERNOT y  
PRZYKLENK, KARL-HEINZ**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 607 447 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Forma farmacéutica para la liberación de principios activos

5 La presente invención se refiere a una forma farmacéutica para la liberación de principios activos, a un procedimiento para su producción y a sus usos.

Esta invención se refiere a la provisión de formas de formas farmacéuticas que permiten la administración efectiva de un principio activo que habitualmente se toma dos o más veces al día por medio de una sola dosis diaria.

10 Con el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas siempre es de interés diseñar la nueva forma farmacéutica de modo que el cumplimiento por parte del paciente pueda mejorarse. Esto se logra por ejemplo mediante la reducción de las dosis individuales de un medicamento que tiene que tomarse diariamente. La razón de esto es que el cumplimiento del paciente se reduce en la mayoría de los casos claramente, cuando se tienen que tomar varias dosis individuales de un medicamento al día, en particular, cuando se tiene que tomar también en combinación con otros medicamentos. Este es en particular el caso en pacientes con dificultades para tragar así como pacientes de mayor edad que tienen que tomar numerosos medicamentos debido a la multimorbilidad.

20 En cambio, constantemente es imprescindible un cumplimiento suficiente del paciente para evitar efectos secundarios y una efectividad reducida del medicamento. La falta de cumplimiento de muchos pacientes es un factor significativo para el aumento de los gastos de la salud.

25 A este respecto, la reducción de la frecuencia de aplicación de un medicamento desde una dosis varias veces al día a una sola dosis diaria se ha hecho muy importante. Por regla general, a este respecto, se conseguirá un efecto comparable con una administración de varias veces al día. Esto puede lograrse por medio de mecanismos de retardo tales como la inclusión de un fármaco en una matriz de modo que el principio activo se libera de manera retardada, es decir, uniformemente a lo largo de un período de tiempo más largo.

30 En cambio, la reducción de la frecuencia de uso requiere formulaciones farmacéuticas especiales que están asociadas con altos requisitos tecnológicos, dado que presentan cantidades de principio activo relativamente altas. Un desafío tecnológico consiste en proporcionar una forma farmacéutica con suficiente estabilidad y buen comportamiento de liberación, con un tamaño aún tolerable de la forma farmacéutica. Esto último es importante para que la forma farmacéutica pueda tragarse fácilmente. Igualmente, en el caso de altas cantidades de principio activo, puede ser difícil garantizar un sabor tolerable.

35 Hasta el momento, los principios activos predominantemente que tienen mala solubilidad se encontraban en el centro de tales desarrollos. Para estos, se han desarrollado numerosas formas farmacéuticas, en particular sistemas a base de matriz. La reabsorción de tales principios activos se determina por su liberación de la forma farmacéutica de tal forma que mediante el desarrollo de sistemas de matriz adecuados pudo obtenerse una buena reabsorción de estos principios activos. Para los principios activos con buena solubilidad se requieren otros conceptos. Naturalmente es mucho más difícil retardar la liberación de un principio activo con buena solubilidad que la de un principio activo con mala solubilidad que se disuelve lentamente.

45 Independientemente de la solubilidad de un principio activo existen dificultades considerables en particular, cuando el procesamiento de los principios activos en cuestión es difícil debido a su inestabilidad. Tales principios activos son en particular principios activos con altos grados de descomposición o que son higroscópicos.

50 Los principios activos higroscópicos tienen una tendencia a absorber la humedad del entorno, principalmente en forma de vapor de agua de la humedad del aire. Esto puede tener lugar mediante distintos mecanismos tales como absorción y adsorción. De esta manera existe el riesgo de fundir o aglutinar los principios activos o la formación de formas cristalinas indeseadas. Esto último dificulta considerablemente su procesamiento de modo que son necesarios métodos laboriosos y costosos y etapas intermedias, por ejemplo para excluir la humedad. Esta desventajosa propiedad de algunos principios activos también dificulta la provisión de una forma farmacéutica con buena capacidad de almacenamiento y vida útil. No solamente la absorción de la humedad del entorno es un punto crítico, porque el principio activo también puede extraer la humedad de la forma farmacéutica misma. Por ejemplo, tales principios activos pueden adsorber humedad de los revestimientos de las cápsulas, con la consecuencia de grietas en los revestimientos de la cápsula.

60 Debido a la higroscopia del principio activo, aparte de la liberación del principio activo de la forma farmacéutica también el manejo de tales formas farmacéuticas puede dificultarse considerablemente. Es decir, en general sería necesario que las formas farmacéuticas se almacenen en una forma que garantice la protección frente al aire y con la menor humedad. No obstante, el manejo por parte del paciente no puede controlarse y puede asumirse que en particular los humanos de mayor edad almacenan sus comprimidos fuera del blíster, por ejemplo un organizador de píldoras.

65 A este respecto también es problemático que muchos principios activos altamente efectivos e principios activos sin

alternativas disponibles son higroscópicos. Tales principios activos por ejemplo pueden encontrarse en las clases de principios activos de antiepilépticos, antibióticos, antidiabéticos, medicamentos cardiovasculares, agentes terapéuticos gastrointestinales, agentes reductores de lípidos, agentes antidemencia, relajantes musculares, analgésicos, agentes broncolíticos/antiasmáticos o también agentes antialérgicos así como agentes antieméticos/antivertiginosos.

A modo de ejemplo, en la presente se mencionan los antiepilépticos, ácido valproico y carbamazepina. También los antibióticos tetraciclina, lincomicina, clindamicina o también rifampicina tienen propiedades higroscópicas. Los medicamentos cardiovasculares con propiedades higroscópicas son por ejemplo atenolol y minoxidil. La betahistina se menciona como un ejemplo para un agente antiemético/antivertiginoso. Un ejemplo de un agente antialérgico es dexametasona, y un ejemplo de un agente antidemencia es piracetam. Un ejemplo de un agente reductor de lípido higroscópico es gemfibrozil.

En la terapia no puede prescindirse de tales fármacos. De este modo, numerosos de los principios activos también se clasifican como medicamentos indispensables por la Organización Mundial de la Salud. Por lo tanto, existe una gran demanda de formas farmacéuticas que contengan tales fármacos y que sin embargo sean almacenables y se caracterizan por una buena vida útil y que también muestren un comportamiento de liberación que permita la ingestión de una sola dosis diaria. En particular, existe la necesidad de formas farmacéuticas que liberen tales fármacos en una forma en la cual la ingestión de varias veces al día no sea necesaria y en donde se pueda fabricar de manera rentable a gran escala.

Las dificultades considerables surgen en particular con respecto a los principios activos higroscópicos, que al mismo tiempo también son altamente solubles. La alta solubilidad de tales principios activos además dificulta la ya muy difícil provisión de tales principios activos debido a la higroscopia en formas farmacéuticas con liberación retardada. Debido a la alta solubilidad las formulaciones retardadas habituales para el retardo de la liberación de tales principios activos son generalmente inadecuadas. Dificultades adicionales también resultan de principios activos que aparte de su alta higroscopia también muestran alta acidez, en particular en el caso en el que el principio activo es al mismo tiempo altamente soluble. En este caso existe adicionalmente el riesgo de que el principio activo ácido ataque o descomponga los adyuvantes. Esto podría llevar a la descomposición de la forma farmacéutica y a la modificación del perfil de liberación. Si se desea proporcionar una forma farmacéutica que con una liberación correspondiente, existe entonces el riesgo de que todo el porcentaje de principio activo se libere rápidamente, dando como resultado altos niveles en plasma y de esta forma también fuertes efectos secundarios. En este sentido se dificulta la formulación de un fármaco de este tipo. En este caso puede mencionarse en particular betahistina, por ejemplo en forma de las sales de dimesilato de betahistina o diclorhidrato de betahistina.

En muchos casos se proporcionaron formas farmacéuticas que sin embargo no son adecuadas para la liberación de fármacos higroscópicos, en particular principios activos con alta solubilidad y/o ácidos, y en este sentido tampoco tratan los problemas durante su procesamiento así como la provisión de formas farmacéuticas con suficiente estabilidad y vida en almacenamiento.

Un comprimido para la liberación de la betahistina en forma de diclorhidrato de betahistina se describe en el documento WO 00/53162 A1. A este respecto, el comprimido libera el principio activo en una forma retardada durante un período de tiempo de como máximo 5 a 8 horas. De esta forma sin embargo, puede hacerse necesaria la ingestión de varias dosis diarias. También en general, una liberación rápida y retardada combinada en forma de un comprimido de dos capas se menciona, pero sin ninguna descripción acerca de su exacto diseño o producción. En particular no hay una descripción acerca de la cohesión de las capas y de cómo puede garantizarse un tamaño aceptable de la forma farmacéutica. También el comportamiento de liberación de la forma farmacéutica permanece ambiguo. Solamente hay una nota general en donde puede ser posible la ingestión de dos veces o también una vez al día. En este sentido no puede deducirse, si en general esta forma farmacéutica sería adecuada para equipararse con una ingestión de varias veces al día.

En el documento DE 100 10 509 A1 se describen formas farmacéuticas orales que contienen un éster de ácido graso de sacarosa como único agente para el control de la liberación en un porcentaje del 1 al 95 % en peso. Las formas farmacéuticas liberan los principios activos contenidos en una forma rápida o retardada. Como posibles principios activos se menciona una pluralidad de sustancias, incluyendo principios activos prácticamente insolubles. Por ejemplo, también se menciona el dimesilato de betahistina como un posible principio activo. Una forma farmacéutica que es adecuada para liberar uno y el mismo principio activo en al menos dos fases, es decir, equiparándose a la ingestión de varias veces al día, no se describe en el documento DE 100 10 509 A1. Por lo tanto también el problema de una liberación en al menos dos fases de especialmente principios activos higroscópicos que en determinadas circunstancias además son altamente solubles y ácidos no se resuelve en el documento DE 100 10 509 A1.

El documento WO 98/13029 A1 se refiere a su vez a formas farmacéuticas para la liberación retardada de uno o más principios activos, incluyendo proteínas, enzimas o vacunas que son sensibles a los jugos gástricos, para garantizar la acción terapéutica durante un tiempo suficiente. Como un posible principio activo se describe entre otros betahistina. Las formulaciones contienen un recubrimiento insoluble en agua. Un recubrimiento resistente a los

jugos gástricos no se describe. Una formulación para rápida liberación u otra formulación para para la liberación retardada puede combinarse con esta formulación, por ejemplo en una cápsula o como un recubrimiento. Los diseños exactos de una combinación de este tipo de formulaciones que contienen principio activo, en particular proporciones y relaciones adecuadas de cantidades no se describen. En este sentido no puede deducirse, si esta forma farmacéutica sería del todo adecuada para equipararse óptimamente con una ingestión de varias veces al día junto con una liberación inmediata de un porcentaje del principio activo en una primera fase.

En el documento DE 101 04 880 A1 se describen formas farmacéuticas multiparticuladas para la liberación en múltiples fases de una pluralidad de principios activos, para garantizar una liberación uniforme de los principios activos sobre la zona del intestino. Como un posible principio activo se mencionan entre otros betahistina. La forma farmacéutica comprende dos diferentes formas de pellets que pueden combinarse en una cápsula o que pueden comprimirse juntos, describiéndose una relación de 1:1. Las diferentes formas de pellets liberan el principio activo o los principios activos a diferentes valores de pH en cada caso. Sin embargo, la forma farmacéutica no permite una liberación inmediata de un principio activo en una primera fase. Por lo tanto con esta forma farmacéutica no es posible obtener niveles plasmáticos terapéuticos en una primera fase muy rápidamente. De esta forma con esta ingestión diaria de varias formas farmacéuticas de principios activos para los cuales tienen que obtenerse niveles plasmáticos terapéuticos no es descartable. Además, la producción de formas farmacéuticas multiparticuladas es laboriosa y costosa, y en particular en el caso de principios activos higroscópicos y posiblemente ácidos menos adecuados.

Por lo tanto existe una gran necesidad de formas farmacéuticas para la liberación de principios activos higroscópicos que al menos liberan un principio activo después de la ingestión de modo que es descartable una ingestión de varias veces al día. Esto en particular se refiere a principios activos con alta solubilidad y/o alta acidez. Aquí, las formas farmacéuticas convencionales se expanden a sus límites. En particular, un retardo de los principios activos que tienen las propiedades mencionadas anteriormente con medios de retardo comunes y principios de retardo normalmente utilizados solamente es posible con un gran esfuerzo y a gran costo. Para tales principios activos es difícilmente posible una extensión de su acción a más de 10 horas con principios de retardo comunes. De esta forma, los mecanismos de retardo normalmente utilizados no son adecuados para una formulación barata y de esta forma realizable a escala industrial de tales principios activos en formas farmacéuticas que puedan hacer a la ingestión del principio activo varias veces al día descartable. El problema subyacente a la presente invención se resuelve por mediante los objetos de las reivindicaciones de patente.

La presente invención proporciona formas farmacéuticas orales para al menos la liberación bifásica de al menos un principio activo, liberándose una parte del principio activo en la primera fase inmediatamente después de la ingestión en el estómago. Además, la invención se refiere a un procedimiento de producción de tales formas farmacéuticas así como sus usos adecuados. Es decir, el concepto de acuerdo con la invención no se refiere a una liberación retardada en el sentido de una formulación de retardo convencional, sino que proporciona la liberación inmediata de una primera porción de principio activo inmediatamente después de la ingestión y la liberación de al menos una segunda porción de principio activo un cierto tiempo después de su ingestión. Así, una liberación pulsada estimula óptimamente la ingestión de un principio activo dos o más veces al día y hace prescindible la ingestión de una forma farmacéutica de dos o más veces al día.

La forma farmacéutica de esta invención comprende

- un núcleo
- una capa intermedia resistente a los jugos gástricos que está dispuesta sobre la superficie del núcleo, y
- una envuelta que está dispuesta en el lado opuesto al núcleo de la capa intermedia,

en la que tanto el núcleo como la envuelta contienen en cada caso un porcentaje de un principio activo. Adicionalmente, también la capa intermedia puede contener principio activo. En formas de realización preferidas, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención no comprende ningún constituyente adicional que contenga principio activo, aparte del núcleo, la capa intermedia y la envuelta, es decir, en particular ninguna capa adicional que contenga un principio activo. Aún más preferentemente, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención consiste en el núcleo, la capa intermedia y la envuelta.

El principio activo se libera de la forma farmacéutica en al menos una forma bifásica. Fases de liberación adicionales pueden seguir posteriormente. Una "fase" es de acuerdo con la invención el intervalo de tiempo de una liberación de un porcentaje del principio activo a partir de la forma farmacéutica.

En una primera fase se libera un primer porcentaje de la cantidad de principio activo. En una segunda fase se libera un segundo porcentaje de la cantidad de principio activo. De acuerdo con la invención la primera fase empieza directamente después de la entrada de la forma farmacéutica en el estómago. De esta forma, la primera fase se refiere a la liberación inmediata del principio activo después de la entrada en los jugos gástricos. Preferentemente, esta primera fase de la liberación tiene lugar a partir la envuelta, descomponiéndose la envuelta preferentemente en

el estómago. Preferentemente, la segunda fase de la liberación tiene lugar a partir del núcleo. El núcleo preferentemente no se descompone en el estómago y preferentemente se transporta dentro del intestino delgado por las denominadas "ondas de limpieza", de esta forma por las contracciones del estómago, para liberar el porcentaje del principio activo desde el núcleo.

5 "Liberación inmediata" preferentemente significa en este caso que al menos el 65 % del primer porcentaje de la cantidad de principio activo, preferentemente al menos el 75 % y más preferentemente al menos el 80 % del primer porcentaje de la cantidad de principio activo se libera en los jugos gástricos después de 60 minutos. De manera especialmente preferente más del 60 %, más preferentemente más del 65 % del primer porcentaje de la cantidad de principio activo ya se ha liberado en los jugos gástricos después de 30 minutos. Esto se determina *in vitro* usando aparatos comunes tales como carretón, cuchilla agitadora, o aparato de flujo en HCl 0,1 N o agua como un medio de ensayo en condiciones fisiológicas (rotación; a aproximadamente 36 a 38 °C). Las condiciones concretas dependen del principio activo respectivo y de la forma farmacéutica y pueden encontrarse en farmacopeas comunes.

15 Es decir, la liberación del primer porcentaje de la cantidad de principio activo tiene lugar directamente después de la ingestión de la forma farmacéutica. Preferentemente, a este respecto la liberación de este porcentaje de principio activo no se retarda por las envueltas. Más bien preferentemente, antes de la liberación del primer porcentaje de principio activo inicialmente ninguna envuelta, de esta forma por ejemplo una película, tiene que disolverse, romperse o hincharse.

20 Preferentemente, la segunda fase solamente empieza en las primeras 4 horas, más preferentemente solamente en las primeras 6 horas y de la manera más preferente solamente en las primeras 7 horas después de la ingestión de la forma farmacéutica. Una segunda fase que se inicia demasiado temprano puede resultar en concentraciones en plasma elevadas, y esto puede implicar el riesgo respectivo de efectos secundarios y además incluye el riesgo de que la liberación del principio activo no se mantenga lo suficiente con el fin de que la ingestión de una vez al día sea terapéuticamente suficiente. Sin embargo, la liberación del segundo porcentaje de principio activo preferentemente tiene lugar en las últimas 16 horas después de la ingestión, más preferentemente en las últimas 14 horas después de la ingestión y más preferentemente en las últimas 12,5 horas después de la ingestión. Una liberación que es demasiado tarde daría como resultado una liberación del segundo porcentaje de principio activo en secciones del intestino que están demasiado profundas por lo que debido a la reducida área de reabsorción y la cantidad limitada de líquido, la reabsorción se reduciría considerablemente. De manera especialmente preferente, la liberación del segundo porcentaje de principio activo tiene lugar en el colon.

35 La liberación en la segunda fase en este caso preferentemente tiene lugar inmediatamente después de obtener un cierto intervalo de pH. El segundo porcentaje de principio activo preferentemente se libera desde el núcleo de la forma farmacéutica. De esta forma preferentemente, después de alcanzar un cierto valor de pH en el plazo de 60 minutos al menos el 65 % del segundo porcentaje de la cantidad de principio activo, preferentemente al menos el 75 % y más preferentemente al menos el 80 % del segundo porcentaje de la cantidad de principio activo se libera, determinado *in vitro* usando aparatos comunes en un medio regulador de pH con el valor de pH respectivo como medio de ensayo en condiciones fisiológicas (rotación; a aproximadamente 36 a 38 °C). Las condiciones exactas dependen de cada principio activo y de la forma farmacéutica y pueden encontrarse en farmacopeas comunes.

45 Como alternativa, la liberación del segundo porcentaje de principio activo también puede tener lugar en una forma retardada, es decir, prolongada durante un cierto intervalo de tiempo, preferentemente en al menos 4 horas, más preferentemente en al menos 6 horas. En una forma de realización pueden preverse fases de liberación adicionales en las que se liberan porcentajes del principio activo.

50 En cambio, aparte del primer principio activo, la forma farmacéutica también puede comprender principios activos adicionales que se liberan en una fase o en varias fases. Una liberación en más fases es preferible. De manera especialmente preferente, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención solamente contiene un principio activo. De esta manera pueden evitarse posibles incompatibilidades durante su producción y almacenamiento.

55 La forma farmacéutica de la presente invención es una forma farmacéutica oral, esto significa que está prevista para ingestión oral. De acuerdo con la invención, a este respecto, puede tratarse de por ejemplo un comprimido, cápsula, microcomprimido, gránulos o pellets. La forma farmacéutica también puede estar contenida en una forma farmacéutica multiparticulada tal como un comprimido o cápsula o en gránulos, una bolsita, barra o bolsa. Preferentemente, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención es un comprimido.

60 De manera muy especialmente preferente, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención es un comprimido de núcleo-envuelta que en el interior contiene el núcleo, que está rodeado por la capa intermedia. Esta, a su vez, está rodeada por la envuelta. El núcleo está "rodeado" por la capa intermedia preferentemente cuando al menos el 95 % de la superficie total del núcleo, más preferentemente al menos el 98 % y de manera muy especialmente preferente al menos el 99 % de la superficie total del núcleo está envuelta con la capa intermedia. Aún más preferentemente, la superficie total del núcleo está "completamente" rodeada por la capa intermedia, significando "completamente" preferentemente que más del 99,5 %, idealmente más del 99,8 % de la superficie total del núcleo está envuelta por la capa intermedia. Esto no excluye que estén contenidos poros en la capa intermedia. La capa intermedia está

"rodeada" por la envuelta preferentemente cuando al menos el 95 % de la superficie total de la capa intermedia en el lado que es el lado opuesto al núcleo de la capa intermedia, más preferentemente al menos 98 % y de manera muy especialmente preferente al menos 99 % están cubiertos por la envuelta. Aún más preferible es, cuando la superficie total de la capa intermedia en el lado opuesto al lado de la capa intermedia desde el núcleo está completamente rodeado por la envuelta, por lo que preferentemente más del 99,5 % e idealmente más del 99,8 % de la capa intermedia en el lado opuesto al núcleo de la capa intermedia está envuelta por la envuelta.

Como alternativa, la forma farmacéutica también puede ser sin embargo un comprimido con capa en donde la capa intermedia puede estar presente entre las capas del comprimido con capa, en donde en este caso el núcleo sería una de las capas y la envuelta sería la otra capa.

Se ha demostrado que el diseño de un comprimido de núcleo-envuelta es particularmente ventajoso. Con el diseño como un comprimido de núcleo-envuelta fue posible obtener una iniciación óptima y un mantenimiento óptimo de la liberación del principio activo por un período de tiempo suficiente. Con este concepto de núcleo con envuelta es posible imitar en una forma particularmente preferible la ingestión diaria de al menos dos comprimidos, preferentemente con una separación de 8 a 12 horas.

El fin de tal diseño de la forma farmacéutica como un comprimido de núcleo-envuelta es diferente del objeto habitualmente buscado en la técnica anterior. Por lo que los comprimidos con un núcleo con envuelta son conocidos como una opción para la formulación de principios activos intolerables o principios activos con extremadamente mal olor o extremadamente inestables.

Preferentemente, el principio activo es higroscópico y muestra buena solubilidad en agua. Los principios activos higroscópicos y los principios activos con buena solubilidad en agua en particular se benefician del diseño del principio activo de acuerdo con la invención. De acuerdo con la invención un principio activo higroscópico es un principio activo si éste o su sal tienen la tendencia a absorber el agua del entorno, por ejemplo por adsorción o absorción u otros mecanismos. Por lo tanto los principios activos higroscópicos también son principios activos que se funden absorbiendo el agua (delicuescencia).

Preferentemente, de acuerdo con la invención higroscopia se define como una propiedad de una sustancia, cuando esta sustancia a una humedad atmosférica relativa del 75 %, preferentemente a una humedad atmosférica relativa de 45 % y más preferentemente ya a una humedad atmosférica relativa del 30 % absorbe más del 1 % en peso del agua del ambiente. De manera especialmente preferente, al menos 5 % en peso, más preferentemente al menos el 8 % en peso del agua se absorbe del ambiente. La determinación de la absorción del agua se conduce colocando 0,5 g de una muestra de la sustancia que anteriormente se había almacenado exclusivamente hermética al aire, en una atmósfera con una humedad atmosférica relativa del 75 %, 45 % o 30 % por 24 horas. Posteriormente el contenido de agua de la sustancia se determina por el método de Karl-Fischer en un titulador Karl-Fischer bajo calentamiento a una temperatura de como máximo 300 °C. El contenido de agua se compara con el contenido de agua de 0,5 g de la sustancia que se origina de la misma muestra, pero que además se ha almacenado hermética al aire.

Preferentemente, se utiliza un principio activo que cuando una de sus muestras se seca bajo las condiciones mencionadas anteriormente a 105 °C hasta obtener un peso constante, en un horno de secado o por medio de un secador infrarrojo, en donde el secador infrarrojo es preferido, tiene un contenido de agua de al menos 0,5 % en peso, con respecto a la masa total de la forma farmacéutica, más preferentemente de al menos 1 % en peso. Este procedimiento determina el porcentaje de agua de la muestra que no está químicamente unida. En este caso la muestra es preferentemente una forma farmacéutica, que comprende el principio activo y los adyuvantes.

Ejemplos de principios activos preferidos que por sí mismos o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables son higroscópicos son ácido valproico, carbamazepina, tetraciclina, lincomicina, clindamicina, rifampicina, eritromicina, metformina, atenolol, ranitidina, minoxidil, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, omeprazol, metildopa, betahistina, dexametasona, prednisolona, piracetam, pravastatina y gemfibrozil.

Preferentemente, el principio activo tiene buena solubilidad. De acuerdo con la invención, la buena o alta solubilidad de los principios activos se da, cuando 1 g del principio activo puede disolverse en un máximo de 10 ml de agua a 15 a 25 °C bajo presión normal.

Es particularmente preferido, cuando el principio activo es un principio activo de la clase I BCS de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos. Los miembros de la clase I BCS son tales principios activos que tienen alta solubilidad y una alta capacidad de impregnación, determinada por ejemplo de acuerdo con las reglas de la PDA ("Waiver of *In vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System", 2000).

El principio activo también puede ser ácido. De acuerdo con la invención, preferentemente un principio activo es ácido, cuando su solución en agua con un porcentaje de masa del principio activo del 10 % en peso en condiciones normales (DIN 1343) tiene un valor de pH de como máximo 5, más preferentemente un valor de pH de como

máximo 4 y de manera muy especialmente preferente un valor de pH de como máximo 3.

La forma farmacéutica de acuerdo con la invención en total comprende preferentemente entre 1 mg y 200 mg de principio activo. Preferentemente, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el principio activo en una cantidad de entre 1,5 mg y 150 mg, más preferentemente en una cantidad de entre 2 mg y 120 mg, aún más preferentemente en una cantidad de entre 5 mg y 60 mg.

Preferentemente, el principio activo es betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de betahistina. Las sales farmacéuticamente aceptables de betahistina son en particular diclorhidrato de betahistina, dimesilato de betahistina, metanosulfonato de betahistina, fumarato de betahistina y citrato de betahistina. Los más preferidos son diclorhidrato de betahistina, dimesilato de betahistina, fumarato de betahistina y citrato de betahistina. Muy especialmente preferidos son diclorhidrato de betahistina y dimesilato de betahistina. En una forma de realización particularmente preferida la forma farmacéutica comprende diclorhidrato de betahistina o dimesilato de betahistina. En este caso preferible entre 2 mg y 55 mg, con respecto a la base del principio activo, están contenidos en la forma farmacéutica. La base del principio activo es betahistina, de esta forma no la sal.

De manera muy especialmente preferente la forma farmacéutica de acuerdo con la invención contiene diclorhidrato de betahistina, preferentemente en una cantidad de entre 8 mg y 100 mg, de manera muy especialmente preferente entre 30 y 60 mg, y más preferentemente 48 mg están contenidos en la forma farmacéutica. Cuando en esta solicitud se mencionan valores absolutos, entonces esto también siempre comprende valores en un intervalo de tolerancia de  $\pm 2\%$  alrededor del valor absoluto mencionado.

A este respecto, el principio activo puede estar contenido en el núcleo, en la capa intermedia y en la envuelta. Y en este caso se prefiere que el porcentaje de principio activo en el núcleo y en la envuelta represente en cada caso del 40 % al 60 % de la cantidad total del principio activo en la forma farmacéutica. El porcentaje del principio activo en el núcleo preferentemente representa al menos el 42 % y como máximo el 58 %, más preferentemente al menos el 45 % y como máximo el 55 % de la cantidad total del principio activo en la forma farmacéutica. Cuando las cantidades del principio activo en el núcleo son demasiado bajas, entonces existe el riesgo de que el efecto no pueda mantenerse por un período de tiempo que es suficientemente largo.

Preferentemente, el porcentaje de principio activo en el núcleo y en la envuelta son las mismas. Esto permite una liberación multifásica de cantidades iguales del principio activo y es ventajoso, porque esta clase de liberación óptimamente imita una ingestión de un medicamento varias veces al día. En una alternativa la distribución del principio activo en el núcleo y en la envuelta también puede ser diferente. De acuerdo con la invención, "la misma" preferentemente significa que la relación en masa de la cantidad de principio activo en el núcleo a la cantidad de principio activo en la envuelta preferentemente representa al menos de 1 a 1.1 y como máximo de 1,1 a 1, más preferentemente al menos de 1 a 1,05 y como máximo de 1,05 a 1.

Aparte del principio activo también un segundo, opcionalmente también un tercer principio activo puede estar contenido en el núcleo, la envuelta y/o la capa intermedia. Es especialmente preferido que la capa intermedia no contenga ningún principio activo.

El núcleo contiene un principio activo, de esta forma al menos el principio activo. Aparte del principio activo, preferentemente está contenido al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable. Los adyuvantes farmacéuticamente aceptables son sustancias que con respecto a la seguridad del paciente y la procesabilidad son generalmente adecuados para uso en formas farmacéuticas.

Se ha demostrado que es ventajoso, cuando el núcleo al menos comprende un material de soporte que es preferentemente activo en la sorción. Un material de soporte activo en la sorción tiene la capacidad de ser adsorbido en un porcentaje higroscópica de un principio activo, de esta forma "lo lleva", y de remover la higroscopia del principio activo hasta un cierto grado. Por lo tanto, la fundición del principio activo higroscópico se evita lo que resulta en una influencia positiva diferente sobre la resistencia a la rotura, y la vida útil de la forma farmacéutica obtenida.

Sorprendentemente se encontró que en particular esos materiales de soporte son adecuados cuando por sí mismos son higroscópicos, de esta forma tienen una tendencia a absorber la humedad. Normalmente se esperaría que por la absorción de humedad adicional de tales materiales de soporte, la procesabilidad se viera comprometida. Pero en realidad fue posible obtener por el uso de tales materiales de soporte junto con el principio activo un núcleo duro y estable que puede fácilmente procesarse y comprimirse.

No obstante se ha demostrado que para esto el material de soporte o los materiales de soporte preferentemente tienen que estar presentes con respecto al principio activo. Por consiguiente preferentemente, la relación en masa del material de soporte o los materiales de soporte en el núcleo del principio activo al núcleo es de al menos 2:1, más preferentemente de al menos 3:1, más preferentemente de al menos 3,4:1 y en formas de realización excepcionalmente preferidas de al menos 5:1. Obviamente el material de soporte en este caso tiene el efecto de que una absorción adicional de agua del ambiente puede reducirse considerablemente. Pero la relación en masa deberá preferentemente no ser mayor de 20:1, preferentemente no mayor de 10:1, más preferentemente no mayor de 7,5:1,

porque de lo contrario la procesabilidad puede dificultarse. Una relación en masa que es demasiado alta también está ligada con un núcleo que es demasiado grande. Esto puede resultar en un alargamiento de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención que es demasiado alta.

5 Los materiales de soporte adecuados pueden ser de tipo inorgánico u orgánico. Los materiales de soporte se seleccionan de polímeros naturales y sintéticos. Preferentemente, son polisacáridos naturales o modificados, preferentemente consistiendo de dos o más elementos estructurales de monosacáridos iguales o diferentes. Tales sustancias pueden obtenerse económicamente y pueden procesarse fácilmente. Lo anterior es ventajoso en particular, cuando la liberación del porcentaje de principio activo del núcleo deberá tener lugar inmediatamente. Se ha demostrado que los polisacáridos que contienen unidades de glucosa son particularmente ventajosos. En este caso el polisacárido natural o modificado es preferentemente un disacárido, de manera especialmente preferente se selecciona de lactosa, sacarosa y sus mezclas.

10 Como alternativa este material de soporte puede ser un polisacárido con más de 10 elementos estructurales de monosacárido que en contacto con el agua preferentemente se hinchan. De manera especialmente preferente, en la presente se utiliza almidón incluyendo derivados de almidón, celulosa incluyendo derivados de celulosa, o sus mezclas. La celulosa en polvo tal como celulosa microcristalina es excepcionalmente preferible. También el almidón en forma nativa o pre- gelatinizada, en particular almidón de maíz se utiliza. Tales materiales de soporte aún son más capaces de absorber agua del porcentaje de principio activo.

15 No obstante se ha demostrado que la resistencia a la rotura del comprimido puede reducirse con el tiempo en almacenamiento aumentado, como en el caso del uso de ciertos principios activos exclusivamente solos tales como polisacáridos que se utilizan como materiales de soporte. Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida en el núcleo están contenidos al menos dos materiales de soporte, en donde en este caso de manera muy especialmente preferente se utiliza al menos un disacárido y al menos un polisacárido con más de 10 elementos estructurales de monosacárido que en contacto con el agua preferentemente se hinchan. Con esta combinación se obtiene una óptima resistencia a la rotura y una óptima estabilidad. También el porcentaje de principio activo se fija óptimamente, preferentemente en la mezcla de los materiales de soporte. Y esto es excepcionalmente preferido, cuando el núcleo contiene al menos tres materiales de soporte. La relación en masa de los polisacáridos con más de 20 10 elementos estructurales de monosacárido a disacáridos es preferentemente al menos 1,1:1, preferentemente al menos 1,25:1 y de manera especialmente preferente al menos 1,3:1.

25 También se pueden usar materiales de soporte inorgánicos, preferentemente los que tienen propiedades higroscópicas. Los materiales de soporte inorgánicos también pueden estar contenidos además de los materiales de soporte orgánicos mencionados anteriormente.

30 Preferentemente, el núcleo comprende sales de las sustancias orgánicas o inorgánicas mencionadas anteriormente en un porcentaje de como máximo el 5 % en peso, preferentemente como máximo el 2 % en peso y de manera muy especialmente preferente en un porcentaje de como máximo el 1 % en peso. Cuando las sales de las sustancias orgánicas o las sales de sustancias inorgánicas mencionadas anteriormente se usan en el núcleo de acuerdo con la invención en altas cantidades, entonces esto puede resultar en la reacción del principio activo en el núcleo con estas sustancias, por lo que la estabilidad del principio activo en el núcleo puede influenciarse negativamente. En este caso las sales en particular comprenden sales de metal alcalino y alcalinotérreo de tales sustancias. De manera especialmente preferente, el núcleo está libre de sales de las sustancias orgánicas o inorgánicas mencionadas anteriormente, es decir, sales de tales sustancias, en particular comprendiendo fosfato de calcio, sales de sodio de celulosas y/o estearato de magnesio, solamente están contenidas como impurezas en un porcentaje de preferentemente como máximo el 0,5 % en peso, preferentemente como máximo el 0,1 % en peso de la masa total del núcleo.

35 Preferentemente, el porcentaje total de los materiales de soporte de acuerdo con la invención, con respecto a la masa total del núcleo, es al menos el 50 % en peso, preferentemente al menos el 63 % en peso y de manera muy especialmente preferente al menos el 65 % en peso así como más preferentemente al menos el 68 % en peso. Cuando la cantidad del (de los) material(es) de soporte es demasiado baja, entonces la higroscopia del principio activo solamente puede compensarse a un grado insuficiente. Además, el (los) material de soporte(es) resultan en un cierto efecto de retardo con respecto a la liberación del principio activo. Preferentemente, el núcleo contiene como máximo el 90 % en peso del material de soporte de los materiales de soporte respectivos, preferentemente como máximo el 85 % en peso y más preferentemente como máximo el 80 % en peso. Los porcentajes en masa del (de los) material(es) de soporte que son demasiado altas dificultan la operación de formación del núcleo. El material de soporte también reducir la acidez del principio activo. Pero para esto se requiere una cierta cantidad del material de soporte.

40 Con el fin de que la cantidad de material de soporte se mantenga dentro de límites razonables, de acuerdo con la invención preferentemente se puede usar una sustancia tampón en el núcleo. La masa de la sustancia tampón usada es preferentemente menor que la masa de los materiales de soporte. En este caso una relación en masa de los materiales de soporte en el núcleo a las sustancias tampón en el núcleo de preferentemente al menos 3:1, más preferentemente al menos 4:1 y de manera muy especialmente preferente al menos 4,5:1 es ventajosa, y fue posible

5 obtener ambos, una compensación suficiente de la higroscopia y una reducción suficiente de la acidez, junto con una buena procesabilidad del núcleo. El núcleo preferentemente contiene al menos el 1 % en peso de sustancia tampón, preferentemente al menos el 8 % en peso. Preferentemente, el núcleo contiene como máximo 26 % en peso de sustancia tampón, más preferentemente como máximo el 16 % en peso. El porcentaje de sustancia tampón no deberá exceder ciertos valores, porque este componente puede comprometer la estabilidad de la forma farmacéutica.

10 Como sustancia tampón, los ácidos orgánicos son particularmente adecuados, en donde preferentemente son los de bajo peso molecular. Los ácidos orgánicos de "bajo peso molecular" son ácidos orgánicos con una masa molar menor de 300 g/mol. La sustancia tampón es preferentemente un ácido carboxílico, seleccionado de ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido ascórbico así como sus mezclas. Particularmente preferible son los ácidos carboxílicos alfa-hidroxilo debido a los grupos alfa-hidroxilo que muestran un óptimo efecto regulador del pH. Preferentemente se seleccionan de ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico y sus mezclas. El ácido cítrico es excepcionalmente preferible, porque puede procesarse muy fácilmente y no modifica significativamente la liberación del principio activo del núcleo. Esto es un hecho sorprendente, porque el ácido cítrico en un lote de formas de presentación resulta en una aceleración de la liberación, que no sería deseada aquí.

15 La relación en masa del principio activo en el núcleo a sustancia tampón en el núcleo es preferentemente al menos 0,5:1, preferentemente al menos 0,8:1, más preferentemente al menos 0,9:1. La relación en masa es preferentemente como máximo 1,5:1, además preferentemente como máximo 1,2:1 y de manera especialmente preferente como máximo 1,1:1. Cuando la cantidad de la sustancia tampón es demasiado baja, entonces es posible que la acidez del principio activo no pueda regularse en cuanto a pH a un grado suficiente. Cuando la cantidad de la sustancia tampón es demasiado alta, entonces a su vez la acidez puede aumentar en una forma desfavorable. De acuerdo con la invención, el núcleo preferentemente contiene al menos 8 mg de sustancia tampón, preferentemente al menos 15 mg y de manera muy especialmente preferente al menos 20 mg. Preferentemente como máximo 48 mg y de manera muy especialmente preferente como máximo 30 mg de sustancia tampón están contenidos en el núcleo.

20 El núcleo puede contener al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable adicional, tal como por ejemplo materiales de relleno y/o aglutinantes. Además, el núcleo puede contener agentes disgregantes, que se seleccionan particularmente de ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa reticulada, hidroxipropilcelulosa, almidón de carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona reticulada y sus mezclas. La adición de un agente disgregante de este tipo impide que el porcentaje de principio activo en el núcleo solamente se libere en secciones del intestino que están demasiado profundas. Debido a la reducida área de reabsorción esto resultaría en una considerablemente peor reabsorción del porcentaje de principio activo. Se ha demostrado que una adición de polivinilpirrolidona reticulada es particularmente adecuada.

25 Preferentemente, el agente disgregante representa un porcentaje en peso del núcleo de al menos el 1 % en peso, más preferentemente al menos el 2 % en peso, para efectuar una estimulación suficiente de la desintegración. El contenido máximo del agente disgregante es preferentemente del 8 % en peso, preferentemente como máximo del 6,5 % en peso. Cuando los porcentajes del agente disgregante son demasiado altos, entonces esto resulta en una liberación del principio activo que es demasiado rápida. En una alternativa el núcleo está preferentemente libre de tales agentes disgregantes, porque con la composición especial del núcleo de acuerdo con la invención sorprendentemente por lo general se garantiza una ya suficientemente rápida desintegración.

30 De acuerdo con las condiciones de la producción, el núcleo puede comprender al menos un agente de granulación. Preferentemente, la cantidad del agente de granulación en el núcleo representa al menos el 0,1 % en peso, más preferentemente al menos el 0,25 % en peso, aún más preferentemente al menos el 0,5 % en peso y aún más preferentemente al menos el 0,75 % en peso. El núcleo contiene como máximo de preferentemente el 5 % en peso, más preferentemente como máximo el 2,5 % en peso del agente de granulación. Los agentes de granulación que se prefieren en el núcleo se mencionan a continuación.

35 De acuerdo con las condiciones de la producción, el núcleo preferentemente contiene al menos un lubricante, preferentemente en una relación en masa de como máximo el 10 % en peso, preferentemente como máximo el 8 % en peso, con respecto a la masa total del núcleo. Preferentemente, al menos el 0,5 % en peso, más preferentemente al menos el 1 % en peso del lubricante está contenido en el núcleo. Los lubricantes que se prefieren en el núcleo se mencionan a continuación.

40 Es decir, en una forma de realización el núcleo contiene:

60 a. un principio activo; y

65 b. opcionalmente al menos un material de soporte (preferentemente con una relación en masa del 50 % en peso al 90 % en peso) que en particular sirve para "portar" el principio activo, para reducir su higroscopia y su acidez y también garantizar un cierto retardo; y

c. opcionalmente al menos una sustancia tampón (preferentemente con una relación en masa del 1 % en peso al 26 % en peso), en particular para reducir la acidez del principio activo; y

5 d. opcionalmente un agente disgregante (relación en masa preferida del 1 % en peso al 8 % en peso) para acelerar la desintegración del núcleo; y

e. opcionalmente de acuerdo con las condiciones de la producción al menos un agente de granulación (relación en masa preferida del 0,1 % en peso al 5 % en peso); y

10 f. opcionalmente de acuerdo con las condiciones de la producción al menos un lubricante (relación en masa preferida del 0,5 % en peso al 10 % en peso); y

g. opcionalmente adyuvantes adicionales, tales como por ejemplo materiales de relleno y/o aglutinantes.

15 Sobre la superficie del núcleo se dispone una capa intermedia. Se ha mostrado que tal capa es ventajosa para proveer un intervalo de tiempo entre la liberación del principio activo del núcleo y la envuelta. Preferentemente, un propósito adicional de la capa intermedia es la unión del núcleo y la envuelta entre sí. Sin la capa intermedia en la mayoría de los casos no se obtendría una forma farmacéutica con suficiente resistencia a la rotura y vida útil.

20 Además se ha mostrado que se requieren menos adyuvantes en el núcleo, cuando la capa intermedia exclusivamente o además controla la liberación del principio activo del núcleo. De esta manera el tamaño del núcleo puede reducirse y se garantiza un tamaño adecuado de la forma farmacéutica completa que es necesario para un buen cumplimiento del paciente. También se ha mostrado que es en particular difícil exclusivamente controlar la liberación del principio activo por el núcleo, cuando el principio activo es un principio activo con alta solubilidad. De tal forma que por lo general no fue posible separar temporalmente en forma suficiente la liberación del principio activo del núcleo de la liberación del principio activo de la envuelta por el uso exclusivo de una matriz de retardo. De esta forma la liberación no podría mantenerse suficiente tiempo. Solamente con la capa intermedia de acuerdo con la invención fue posible separar temporalmente durante tiempo suficiente la liberación del principio activo del núcleo y de la envuelta.

30 La capa intermedia preferentemente se diseña para ser resistente a los jugos gástricos. "Resistente a los jugos gástricos" preferentemente significa que la capa intermedia no se disuelve en el intervalo de pH del estómago, de esta forma preferentemente no se disuelve en HCl 0,1 N de 36 °C a 38 °C dentro de los 120 minutos. Esto significa preferentemente que el núcleo en la superficie del cual se dispone la capa intermedia no se desintegra en HCl 0,1 N de 36 a 38 °C dentro de los 120 minutos. La medición de la desintegración se conduce con aparatos de desintegración comunes, preferentemente con el aparato de cuchilla agitador.

35 Es decir, la liberación a partir del núcleo empieza en primer lugar con la entrada en el medio ambiente del intestino delgado mediante la disolución, desintegración, fracturación u otra modificación de la capa intermedia, preferentemente por la disolución de la capa intermedia, cuando se alcanza un cierto valor de pH. De tal forma que la capa intermedia preferentemente se disuelve, cuando se alcanza un cierto valor de pH en el medio ambiente acuoso del tracto gastrointestinal. De acuerdo con la invención los diferentes posibles procesos se describen por el término "disolución". La disolución de la capa intermedia preferentemente empieza a un valor de pH de al menos 5, más preferentemente a un valor de pH de al menos 6 y de manera muy especialmente preferente a un valor de pH de al menos 6,5. Es excepcionalmente preferible, cuando se inicia la disolución de la capa intermedia a un valor de pH de al menos 7,0 y aún más preferentemente a un valor de pH de al menos 7,2. Una disolución a valores de pH que son demasiados bajos resultaría en una liberación demasiado temprana del principio activo en la segunda fase aún en el estómago o en sus secciones superiores del duodeno. Dependiendo del principio activo, esto involucra el riesgo de niveles en plasma que son demasiados altos. La capa intermedia preferentemente deberá disolverse en las últimas a un valor de pH de 7,65, preferentemente al final a un pH 7,5. Cuando la capa intermedia se disuelve solamente a valores de pH que son muy altos, entonces una suficiente reabsorción del principio activo ya no puede garantizarse.

40 La capa intermedia preferentemente comprende al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable, en particular un agente filmógeno que preferentemente garantiza la resistencia al jugo gástrico. Opcionalmente, también un principio activo puede estar contenido en la capa intermedia.

45 Se ha mostrado que los componentes formadores de película adecuados son polímeros naturales y sintéticos que tienen funciones de ácido libres. Preferentemente, estas funciones de ácido en forma de sal son muy solubles. Preferentemente, cada polímero comprende al menos 0,1 de funciones de ácido libres por entidad monomérica, más preferentemente al menos 0,3 de unidad de ácido libre por entidad monomérica. Tales polímeros son adecuados para ser disueltos en el intervalo de pH básico del intestino, pero no en el intervalo de pH ácido del estómago. Preferentemente, las funciones de ácido libre son grupos carboxilo, ya que estos por lo general son suficientemente bien solubles en forma de sal.

65

Los componentes formadores de película son derivados de celulosa, polímeros de ácido metacrílico, derivados de polivinilo y sus mezclas.

Los derivados de celulosa son preferentemente celulosas que se esterifican con ácidos orgánicos. Los ácidos orgánicos pueden ser alifáticos o aromáticos. Preferentemente, estos ácidos orgánicos comprenden como máximo 10 átomos de carbono, más preferentemente como máximo 8 átomos de carbono. Pero preferentemente comprenden al menos 2 átomos de carbono. El derivado de celulosa es de manera especialmente preferente seleccionado de acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimetilato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas.

Los derivados de polivinilo preferidos son derivados de polivinilo que se esterifican con ácidos orgánicos. El último puede ser de naturaleza alifática o aromática y preferentemente comprende al menos 2 átomos de carbono, pero preferentemente como máximo 10 átomos de carbono. Preferentemente, el derivado de polivinilo se esterifica con ambos residuos, alifático y también aromático. Un derivado de polivinilo particularmente preferido es el acetato de polivinilo.

Bajo los polímeros de ácido metacrílico los que han mostrado se adecuados están compuestos de monómeros de ácido metacrílico con grupos carboxilo libres y monómeros con grupo carboxilo esterificado. Los monómeros con grupo carboxilo esterificado preferentemente se seleccionan de monómeros de ácido metacrílico y monómeros de ácido acrílico. Los monómeros con grupos carboxilo esterificado están preferentemente alifáticamente esterificados, preferentemente con grupos orgánicos. Estos grupos orgánicos preferentemente comprenden al menos 1 átomo de carbono, pero preferentemente como máximo 5 átomos de carbono, más preferentemente como máximo 4 átomos de carbono. Los monómeros con grupo carboxilo esterificado preferentemente se seleccionan de monómeros de metacrilato de metilo, monómeros de etilacrilato y monómeros de metilacrilato.

Los polímeros de ácido metacrílico preferidos son copolímeros de ácido poli(metacrílico)/poli(metacrilato de metilo), copolímeros de ácido poli(metacrílico)/poli(acrilato de etilo), copolímeros de ácido poli(metacrílico)/poli(acrilato de metilo)/poli(metacrilato de metilo) y sus mezclas. En este caso la relación molar de los monómeros con grupos carboxilo esterificados a los monómeros de ácido metacrílico con el grupo carboxilo libre es preferentemente al menos 0,5:1, de manera especialmente preferente al menos 0,9:1. La relación molar es preferentemente de como máximo 12:1, más preferentemente de como máximo 10:1 y de manera muy especialmente preferente de como máximo 2,5:1. Los polímeros de ácido metacrílico excepcionalmente preferidos son copolímeros de ácido poli(metacrílico)/poli(metacrilato de metilo). De manera especialmente preferente, el agente filmógeno comprende al menos un polímero de ácido metacrílico.

Los componentes formadores de película particularmente preferidos son Eudragit® L, Eudragit® S, Eudragit® L 100-55, Eudragit® L30 D-55, Eudragit® L 12,5, Eudragit® S 12,5, Eudragit® FS 30 D y sus mezclas. Excepcionalmente preferidos son Eudragit® L, Eudragit® S y sus mezclas, en particular Eudragit® L 100, Eudragit® S 100 y sus mezclas. Eudragit® L 100 se conforma con poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1 (CAS 25086-15-1). Eudragit® S 100 se conforma con poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2 (CAS 25086-15-1). Eudragit® L 100-55 se conforma con poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato) 1:1 (CAS 25212-88-8). Eudragit® L 30 D-55 se conforma con poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato) 1:1 (CAS 25212-88-8). Eudragit® L 12,5 se conforma con poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1 (CAS 25086-15-1). Eudragit® S 12,5 se conforma con poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2 (CAS 25086-15-1). Eudragit® FS 30 D se conforma con poli(metilacrilato-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1 (CAS 26936-24-3). En otras formas de realización preferidas los se usan polímeros de ácido metacrílico que son copolímeros de poli(acrilato de etilo)/poli(metacrilato de metilo). Particularmente preferido es Eudragit® NE 30 D. Eudragit® NE 30 D se conforma con poli(etilacrilato-co-metacrilato de metilo) 2:1 (CAS 9010-88-2).

El agente filmógeno es de manera muy especialmente preferente un polímero de ácido metacrílico, de manera muy especialmente preferente el agente filmógeno es al menos un copolímero de ácido poli(metacrílico)/poli(metacrilato de metilo). En una forma de realización especial se utilizan exclusivamente polímeros de ácido metacrílico como el agente filmógeno. De manera muy especialmente preferente aquí se utiliza una mezcla de diferentes polímeros de ácido metacrílico. A través de la alta solubilidad del polímero en el medio ambiente el intestino una liberación dirigida del principio activo en la segunda fase, preferentemente del núcleo en el intestino delgado puede garantizarse. Además, estos componentes formadores de película pueden procesarse económicamente y pueden aplicarse sobre la superficie del núcleo en una forma rápida y fácil. Al mezclar diferentes polímeros de ácido metacrílico el valor del pH al cual la disolución de la capa intermedia debe tener lugar puede ajustarse en una forma dirigida. De manera muy especialmente preferente es una mezcla de Eudragit® S 100 y Eudragit® L 100. La relación en masa de Eudragit® S 100 a Eudragit® L 100 en este caso es preferentemente al menos 1,5:1, preferentemente al menos 2,5:1, aún más preferentemente al menos 3:1. Preferentemente, la relación en masa es como máximo 10:1, preferentemente como máximo 7,5:1 y aún más preferentemente como máximo 5:1. En formas de realización alternativas el agente filmógeno es Eudragit® S 100 o Eudragit® L 100.

Como alternativa se puede usar un polímero natural como un agente filmógeno, en donde se prefiere goma laca.

5 El porcentaje del agente filmógeno en la capa intermedia es preferentemente al menos 20 % en peso, preferentemente al menos 35 % en peso y de manera muy especialmente preferente al menos 40 % en peso y más preferentemente al menos 45 % en peso. Un contenido del agente filmógeno que es demasiado bajo puede resultar en la disolución de la capa intermedia ya en el estómago. Pero el contenido del agente filmógeno en la capa intermedia es preferentemente como máximo 75 % en peso, más preferentemente como máximo 70 % en peso y aún más preferentemente como máximo 65 % en peso. Un contenido que es demasiado alto resulta e una capa intermedia muy frágil sin suficiente efecto aglutinante.

10 El peso de la capa intermedia es preferentemente al menos 4 mg, más preferentemente al menos 5 mg y de manera especialmente preferente más de 5 mg. Un peso de la capa intermedia de al menos 8 mg es excepcionalmente preferido y aún más preferentemente are al menos 10 mg. Cuando el peso de la capa intermedia es demasiado bajo, entonces la estabilidad mecánica del núcleo puede reducirse. El peso de la capa intermedia es preferentemente no mayor de 55 mg, más preferentemente como máximo 50 mg y aún más preferentemente como máximo 35 mg. De manera muy especialmente preferente, el peso de la capa intermedia no es mayor de 28 mg. Cuando el peso es demasiado alto, de esta forma la cantidad de la capa intermedia es demasiado alta, entonces existe el riesgo de que la liberación del principio activo del núcleo se comprometa. Existe también el riesgo de que la forma farmacéutica en total se haga demasiado grande y demasiado pesada y de esta forma más difícil de ingerir. Se ha mostrado que un peso de la capa intermedia de 12 a 25 mg es particularmente adecuado.

20 La capa intermedia es adecuada para unir el núcleo y la envuelta entre sí. El efecto de la unión de la capa intermedia preferentemente se logra por la adición de al menos un plastificante. De acuerdo con la invención, son líquidos a temperatura ambiente y presión normal. Particularmente adecuados con los plastificantes que son higroscópicos. Particularmente preferidos con los polialcoholes con al menos dos grupos hidroxilo. Estos polialcoholes preferentemente contienen al menos 2 átomos de carbono, preferentemente como máximo 10 átomos de carbono. Los grupos hidroxilo pueden estar presentes en forma libre. Todos o parte de los grupos hidroxilo pueden estar presentes en forma esterificada, preferentemente con ácidos orgánicos. Preferentemente, estos ácidos orgánicos son ácidos alifáticos, en donde más preferentemente comprenden al menos 2 átomos de carbono, preferentemente como máximo 24 átomos de carbono, más preferentemente como máximo 22 átomos de carbono.

30 Los plastificantes especialmente preferidos se seleccionan de glicerol, propilenglicol, triacetato de glicerol, aceite de ricino, glicéridos de ácido graso acetilados y sus mezclas. De acuerdo con la invención también se ha demostrado que los poliéteres de polialcoholes son adecuados, en donde los elementos estructurales de polialcohol preferentemente comprenden al menos 2 átomos de carbono y preferentemente como máximo 10 átomos de carbono. Los poliéteres preferibles son polietilenglicoles, preferentemente con una masa molar media de hasta 600 g/mol. Por la adición de tales plastificantes se puede obtener un buen efecto aglutinante de la capa intermedia. Además, estos plastificantes son útiles para garantizar la estabilidad mecánica también durante más largos períodos de tiempo.

40 El porcentaje del plastificante en la capa intermedia es preferentemente al menos el 1 % en peso, preferentemente al menos el 5 % en peso, para obtener un buen efecto aglutinante. Preferentemente, el porcentaje del plastificante en la capa intermedia es al menos el 8 % en peso y más preferentemente al menos el 12 % en peso. Preferentemente, como máximo el 30 % en peso, más preferentemente como máximo el 25 % en peso y aún más preferentemente como máximo el 20 % en peso de un plastificante está contenido en la capa intermedia. Cuando el contenido del plastificante es demasiado alto, entonces una suficiente resistencia de la capa intermedia y tampoco una suficiente resistencia al jugo gástrico ya no pueden garantizarse.

50 La capa intermedia puede contener al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable adicional que puede simplificar el procesamiento y la aplicación de la capa y/o es adecuada para ajustar su consistencia. En particular, los materiales de relleno normales, formadores de poro y/u otros plastificantes pueden estar contenidos. Los plastificantes adicionales pueden ser ásteres de ácidos orgánicos, en donde los ácidos orgánicos preferentemente comprenden al menos 2 átomos de carbono y preferentemente como máximo 10 átomos de carbono. Los preferidos con ácido cítrico y ácido ftálico. Tales plastificantes son por ejemplo tributil citrato, trietil citrato, dietil ftalato, dibutil ftalato.

55 Para facilitar la aplicación de la capa intermedia, la capa intermedia preferentemente contiene materiales de relleno que preferentemente se seleccionan de talco, dióxido de titanio, estearato de magnesio, colorantes, monoestearato de glicerol, lactosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona y sus mezclas. Preferentemente, el material de relleno es talco. De manera especialmente preferente, el material de relleno es adecuado para perforar la capa intermedia de tal forma que existe una posibilidad adicional para controlar la liberación del principio activo en el núcleo. Pero la relación en masa del material de relleno tiene que restringirse a preferentemente como máximo el 40 % en peso, más preferentemente como máximo el 35 % en peso, en particular en el caso, en donde la capa intermedia deberá tener un efecto aglutinante. El material de relleno puede reducir el efecto aglutinante de la capa intermedia. El contenido mínimo del material de relleno preferentemente representa al menos el 5 % en peso, más preferentemente al menos el 15 % en peso.

65

La relación en masa de núcleo a la capa intermedia deberá preferentemente ser al menos 2:1, más preferentemente al menos 3:1, aún más preferentemente al menos 6,5:1 y de manera muy especialmente preferente al menos 7,5:1. De esta forma, la capa intermedia con relación al núcleo no deberá tener una relación en masa que es demasiado alta, en particular en el caso, cuando la capa intermedia no contiene ningún principio activo. Por lo que se garantiza que también el peso total y de esta forma las dimensiones de la forma farmacéutica sean adecuados para la ingestión oral. La relación en masa deberá preferentemente ser de como máximo 60:1, más preferentemente como máximo 45:1. En una forma de realización preferida la relación en masa es como máximo 40:1 y aún más preferentemente como máximo 30:1 así como especialmente de preferencia como máximo 20:1. Cuando el porcentaje se hace demasiado alto, entonces el grosor de la capa intermedia ya no es suficiente para la función deseada.

La capa intermedia preferentemente cubre al menos el 40 % de la superficie total del núcleo. Esto es en particular ventajoso, cuando el núcleo en el área no envuelta se cubre con otra capa. De manera especialmente preferente, al menos el 95 % de la superficie total del núcleo está envuelta por la capa intermedia, más preferentemente al menos 98 % y de manera especialmente preferente al menos el 99 %. En formas de realización particularmente preferidas el núcleo está completamente cubierto por la capa intermedia. En una forma de realización preferida la capa intermedia preferentemente no tiene poros. "Poros" significa orificios en la capa intermedia, a través de los cuales el principio activo puede liberarse prematuramente del núcleo.

Es decir, en una forma de realización la capa intermedia contiene:

- a. un principio activo,
- b. opcionalmente un agente filmógeno (relación en masa preferida del 20 al 75 % en peso), en particular para garantizar una resistencia a los jugos gástricos de la capa intermedia, y
- c. opcionalmente un plastificante (relación en masa preferida del 1 al 30 % en peso) que preferentemente es higroscópico, en particular para garantizar un buen efecto aglutinante de la capa intermedia; y
- d. opcionalmente un material de relleno, en particular talco, en una relación en masa preferida del 5 % en peso al 40 % en peso; y
- e. opcionalmente adyuvantes farmacéuticamente aceptables adicionales, tales como por ejemplo otros materiales de relleno, formadores de poro y/o plastificantes adicionales.

La envuelta contiene el principio activo, de esta forma contiene al menos el principio activo. Aparte del principio activo preferentemente está contenido al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La relación en masa de envuelta con respecto a núcleo es preferentemente al menos 0,5:1, más preferentemente al menos 1,1:1, más preferentemente al menos 1,8:1, más preferentemente al menos 2:1 y de manera especialmente preferente al menos 2,2:1. Esto permite una suficiente procesabilidad de la envuelta. La relación en masa es preferentemente como máximo 10:1, preferentemente como máximo 5:1, preferentemente como máximo 4,5:1 y más preferentemente como máximo 4:1. Cuando la relación en masa es demasiado alta, entonces un tamaño de la forma farmacéutica que es adecuado para la ingestión ya no puede garantizarse. Preferentemente, la envuelta en comparación con el núcleo contiene un mayor porcentaje de adyuvantes farmacéuticamente aceptables, para garantizar un cierto volumen de la envuelta y también para embeber el principio activo y así protegerlo suficientemente de influencias del exterior, por ejemplo de la humedad y en particular también de la luz. La relación en masa de los adyuvantes en la envuelta al porcentaje de los adyuvantes en el núcleo es preferentemente al menos 1,8:1, más preferentemente aún al menos 2,5:1.

En particular, se ha demostrado que el uso de al menos un material de soporte como un adyuvante en la envuelta es ventajoso. Preferentemente, el material de soporte en la envuelta es higroscópico. Normalmente se esperaría que esto comprometiera la estabilidad de la forma farmacéutica, ya que la envuelta preferentemente no comprende un revestimiento adicional y al grado en donde los constituyentes de la envuelta no están protegidos de la humedad y la luz. La relación en masa del material de soporte en la envuelta al principio activo en la envuelta es preferentemente al menos 7,5:1, preferentemente al menos 10:1, más preferentemente al menos 14:1, y en formas de realización excepcionalmente preferidas es al menos 15:1. Entonces, el principio activo preferentemente se distribuye y embebe probablemente en matriz en el porcentaje relativamente más alta del material de soporte en la envuelta de tal forma que una absorción adicional del agua del ambiente puede reducirse considerablemente. Sin embargo, la relación en masa es preferentemente como máximo 50:1, más preferentemente como máximo 35:1, para garantizar un tamaño adecuado de la forma farmacéutica. Más preferentemente, la relación en masa es como máximo 30:1 y aún más preferentemente como máximo 28:1.

Los materiales de soporte adecuados en la envuelta pueden ser de clase inorgánica u orgánica. Los materiales de soporte preferidos en la envuelta se seleccionan de polímeros naturales y sintéticos. Preferentemente, son polisacáridos naturales o modificados, preferentemente consistiendo de dos o más elementos estructurales de

monosacáridos iguales o diferentes. Tales sustancias pueden obtenerse económicamente y pueden procesarse fácilmente. Se ha mostrado que los polisacáridos que contienen unidades de glucosa son particularmente ventajosos. Preferentemente, el material de soporte es un disacárido, de manera especialmente preferente este se selecciona de lactosa, sacarosa y sus mezclas.

5 Como alternativa este material de soporte en la envuelta puede ser un polisacárido con más de 10 elementos estructurales de monosacárido que en contacto con el agua es preferentemente hinchable. De manera especialmente preferente, aquí el almidón que incluye derivados de almidón, celulosa incluyendo derivados de celulosa o sus mezclas se utilizan. La celulosa en polvo tal como celulosa microcristalina es excepcionalmente preferida. También el almidón en forma nativa o pre-gelatinizado, en particular almidón de maíz puede usarse. Tales materiales de soporte son aún más capaces de absorber el agua del porcentaje del principio activo. Pero se ha mostrado que la resistencia a la rotura del comprimido con una vida útil aumentada puede reducirse, cuando en el caso del uso de ciertos principios activos exclusivamente solamente tales polisacáridos se usan como materiales de soporte en la envuelta.

15 Por lo tanto, en una forma de realización particularmente preferida, al menos dos materiales de soporte están contenidos en la envuelta, es de manera muy especialmente preferente en este caso son al menos un disacárido y al menos un polisacárido con más de 10 elementos estructurales de monosacárido que en contacto con el agua es preferentemente hinchable. Con esta combinación se obtiene una resistencia a la rotura óptima y una óptima estabilidad. También el porcentaje del principio activo se fija óptimamente, preferentemente en la mezcla del material de soporte. De manera muy especialmente preferente, la envuelta contiene al menos tres materiales de soporte. La relación en masa de polisacáridos con más de 10 elementos estructurales de monosacárido a disacáridos es preferentemente al menos 1,1:1, preferentemente al menos 1,25:1 y de manera muy especialmente preferente al menos 1,3:1.

20 También los materiales de soporte inorgánicos, preferentemente con propiedades higroscópicas pueden usarse en la envuelta. Los materiales de soporte inorgánicos también pueden estar contenidos en la envuelta además de los materiales de soporte mencionados anteriormente.

30 Preferentemente, la envuelta comprende sales de las sustancias orgánicas o inorgánicas mencionadas anteriormente en un porcentaje de como máximo el 5 % en peso, preferentemente como máximo el 2 % en peso y de manera muy especialmente preferente en un porcentaje de como máximo el 1 % en peso. Cuando las sales de las sustancias orgánicas o sales de las sustancias orgánicas mencionadas anteriormente se utilizan en la envuelta de acuerdo con la invención, entonces esto puede resultar en la reacción del principio activo en la envuelta con esta sustancia, por lo que la estabilidad del principio activo en la envuelta puede influenciar negativamente. En este caso en particular las sales comprenden sales de metal alcalino y de metal alcalinotérreo de tales sustancias. Es particularmente preferido, cuando la envuelta está libre de las sales de las sustancias orgánicas o inorgánicas mencionadas anteriormente, es decir, sales de tales sustancias, en particular que comprenden fosfato de calcio, sales de sodio de celulosas y estearato de magnesio, solamente están contenidas como impurezas en un porcentaje de preferentemente como máximo el 0,5 % en peso, preferentemente como máximo el 0,1 % en peso de la masa total de la envuelta. Sin embargo, las sales de tales sustancias pueden estar contenidas en una capa opcional de la envuelta.

45 Es particularmente preferido, cuando al menos dos materiales de soporte están contenidos en la envuelta, y de muy especialmente preferido son tres materiales de soporte. Preferentemente, el porcentaje total de los materiales de soporte con respecto a la masa total de la envuelta es al menos el 70 % en peso, preferentemente al menos el 77,5 % en peso y de manera muy especialmente preferente al menos el 80 % en peso, para una suficiente compensación de la higroscopia del principio activo en la envuelta y para garantizar una buena procesabilidad de la envuelta al mismo tiempo. Preferentemente, la envuelta contiene como máximo el 97 % en peso del material de soporte, más preferentemente como máximo el 95 % en peso. Cuando las cantidades de material de soporte son demasiado altas, entonces esto dificulta la procesabilidad de la envuelta.

50 Preferentemente, la envuelta contiene una sustancia tampón. Como sustancias tampón, los ácidos orgánicos son particularmente adecuados, en donde preferentemente son los de bajo peso molecular. Los ácidos orgánicos de "bajo peso molecular" son ácidos orgánicos con una masa molar menor de 300 g/mol. La sustancia tampón en la envuelta es preferentemente un ácido carboxílico, seleccionado de ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido ascórbico así como sus mezclas. Particularmente preferidos son ácidos carboxílicos alfa-hidroxi que debido al grupo alfa- hidroxilo muestran un óptimo efecto regulador del pH. Preferentemente se seleccionan de ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico y sus mezclas. El ácido cítrico es excepcionalmente preferido, porque puede procesarse muy fácilmente y no modifica significativamente la liberación del principio activo de la envuelta. Esto es un hecho sorprendente porque el ácido cítrico en un lote de formas de presentación resulta en una aceleración de la liberación, lo que no sería deseado aquí.

65 La relación en masa del principio activo en la envuelta a la sustancia tampón en la envuelta es preferentemente al menos 0,5:1, preferentemente al menos 0,8:1 y más preferentemente al menos 0,9:1. La relación en masa es preferentemente como máximo 1,5:1, más preferentemente como máximo 1,2:1 y de manera especialmente

preferente como máximo 1,1:1. Cuando la cantidad de la sustancia tampón es demasiado baja, entonces es posible que la acidez del principio activo en la envuelta no pueda regularse en pH a un grado suficiente. Cuando la cantidad de la sustancia tampón es demasiado alta, entonces a su vez la acidez aumenta en una forma desfavorable. Preferentemente, la envuelta contiene al menos el 0,5 % en peso, más preferentemente al menos el 1 % en peso y aún más preferentemente al menos el 2,5 % en peso de sustancia tampón. Preferentemente, la envuelta contiene como máximo el 15 % en peso, más preferentemente como máximo el 10 % en peso y aún más preferentemente como máximo el 8 % en peso de sustancia tampón.

Sorprendentemente se ha encontrado que el ácido cítrico como una sustancia tampón también es particularmente adecuado para la envuelta. Por lo tanto puede obtenerse una suficiente reducción de la acidez, sin ninguna aceleración reconocible de la liberación del porcentaje del principio activo de la envuelta. Normalmente se esperaría que la sustancia tampón acelere la liberación del principio activo. De acuerdo con la invención, la envuelta preferentemente contiene al menos 8 mg de sustancia tampón, preferentemente al menos 15 mg y de manera muy especialmente preferente al menos 20 mg. Preferentemente, en la envuelta están contenidos como máximo 48 mg y de manera muy especialmente preferente como máximo 30 mg de sustancia tampón.

La envuelta puede contener al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable adicional, tal como por ejemplo materiales de relleno y aglutinantes. Sin embargo preferentemente, ningún agente disgregante está contenido en la envuelta, porque tal agente puede resultar en una liberación del principio activo de la envuelta que es demasiado rápida.

De acuerdo con las condiciones de la producción la envuelta puede comprender al menos un agente de granulación. Preferentemente, la cantidad del agente de granulación en la envuelta representa al menos 0,02 % en peso, más preferentemente al menos 0,1 % en peso. Preferentemente, la envuelta contiene como máximo el 2,5 % en peso del agente de granulación. Los agentes de granulación que son preferidos en la envuelta se mencionan a continuación.

De acuerdo con las condiciones de la producción la envuelta preferentemente contiene al menos un lubricante, preferentemente en una relación en masa de como máximo el 5 % en peso, más preferentemente como máximo el 4,5 % en peso. Preferentemente, al menos el 0,25 % en peso, más preferentemente al menos el 0,5 % en peso del lubricante está contenido en la envuelta. Los lubricantes que se prefieren en la envuelta se mencionan a continuación.

La envuelta preferentemente cubre al menos el 40 % de la superficie total de la capa intermedia en el lado que es el lado opuesto de la capa intermedia del núcleo. Una parte de la superficie entonces puede permanecer completamente sin cubrir, por ejemplo para reducir el tamaño de la forma farmacéutica, o cuando la superficie deberá cubrirse con otra capa. Es particularmente preferido, cuando al menos el 95 % de la superficie total está envuelta por la envuelta, más preferentemente al menos el 98 % y de manera especialmente preferente al menos el 99 %. En una forma de realización preferida la capa intermedia está completamente recubierta por la envuelta.

Preferentemente, la envuelta misma no contiene una capa adicional, en donde en particular no existe una capa en la envuelta que retarda o prolonga la liberación del principio activo. Por lo tanto preferentemente no se aplica ninguna película sobre la envuelta. En una forma de realización alternativa sin embargo, una capa que preferentemente se desintegra rápidamente en el medio ambiente acuoso del estómago puede ser ventajosa sobre la envuelta. Esta preferentemente contiene polímeros solubles en agua como el agente filmógeno tales como derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, acetato de polividona. Los derivados de celulosa preferentemente se seleccionan de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y sus mezclas. Como alternativa la envuelta puede revestirse con un jarabe con una capa de azúcar que contiene azúcar.

Es decir, en una forma de realización la envuelta contiene:

- a. un principio activo; y
- b. opcionalmente al menos un material de soporte (preferentemente con una relación en masa del 70 % en peso al 97 % en peso) que en particular tiene el propósito de "portar" y embeber principio activo, para reducir la higroscopia y su acidez y también garantizar un cierto retardo; y
- c. opcionalmente al menos una sustancia tampón (preferentemente con una relación en masa del 0,5 % en peso al 15 % en peso), en particular para reducir la acidez del principio activo; y
- d. opcionalmente de acuerdo con las condiciones de la producción al menos un agente de granulación (el intervalo preferido de su cantidad es del 0,02 % en peso al 2,5 % en peso); y
- e. opcionalmente de acuerdo con las condiciones de la producción al menos un lubricante (el intervalo preferido de la cantidad de éste es del 0,25 % en peso al 5 % en peso); y
- f. opcionalmente adyuvantes adicionales, tales como por ejemplo materiales de relleno y aglutinantes.

La invención también se refiera a un procedimiento de producción para la forma farmacéutica de acuerdo con la invención. Este comprende las etapas:

- a) producir el núcleo,
- b) producir la capa intermedia,
- c) producir la envuelta.

Por lo general comprimir directamente el principio activo, preferentemente junto con los adyuvantes, es difícil debido a la típicamente presente higroscopia del principio activo. La compresión de los granulados resulta en un material pelotilla con buena resistencia y especialmente baja abrasión. Además, la provisión de la mezcla que va a ser comprimida como gránulos normalmente solo garantiza una adhesión suficiente y grado de fluidez. De esta forma, la producción del núcleo preferentemente comprende la producción de gránulos del principio activo del principio activo y preferentemente los adyuvantes que son preferidos para el núcleo. Sin embargo, la producción directa de los gránulos del principio activo fue considerablemente complicada por la higroscopia del principio activo. En particular, fue difícil obtener gránulos suficientemente secos y estables del principio activo con los métodos de granulación comunes. Por lo general los gránulos del principio activo obtenidos estaban demasiado húmedos, de tal forma que esto resultó en una insuficiente resistencia, fluctuaciones de la dosis y el tapado del núcleo, por ejemplo durante la compresión.

Sorprendentemente se ha encontrado que una granulación combinada es ventajosa. De acuerdo con la invención esta granulación en primer lugar comprende la producción de pre-gránulos que de acuerdo con la invención están libres del principio activo. Los pregránulos preferentemente comprenden el material de soporte del núcleo y la sustancia tampón del núcleo así como opcionalmente adyuvantes adicionales. Posteriormente, a partir de los pregránulos los gránulos del principio activo se preparan.

Se ha mostrado que esta granulación combinada preferida en total es más amable para el principio activo. Sorprendentemente también los centros duros y estables sin ninguna fluctuación apreciable de la dosis podrían producirse. Aquí sin ninguna fluctuación apreciable de la dosis significa que el contenido del principio activo en el núcleo, medido en 5 centros, es preferentemente al menos del 93 %, preferentemente al menos del 95 % y preferentemente como máximo del 108 %, más preferentemente como máximo del 107 % de la cantidad teórica del principio activo por núcleo. Esto es un hecho sorprendente, debido a que la granulación combinada generalmente se conecta con el riesgo de una desigual distribución del principio activo y una aumentada tendencia a la separación y de esta forma normalmente se evita.

Se ha mostrado que la granulación en húmedo es ventajosa para la producción de los pre-gránulos, en donde la producción de los gránulos adhesivos es particularmente preferida. De tal forma que la producción de los pre-gránulos preferentemente comprende la etapa de mezclar el material de soporte y preferentemente la sustancia tampón con una solución de granulación. Sorprendentemente, con tal procedimiento pueden obtenerse pre-gránulos estables con baja humedad residual. Debido a que típicamente el material de soporte es higroscópico, normalmente se esperaría que una baja humedad residual de los gránulos adhesivos solamente podría lograrse con un enorme esfuerzo a altas temperaturas de secado, que de nuevo son costosas.

Preferentemente, la solución de granulación comprende una solución acuosa de un agente de granulación. Un agente de granulación es una sustancia que propiedades adhesivas y de gelatinización. Preferentemente, estos agentes son polímeros sintéticos y/o naturales. Preferentemente, el agente de granulación se selecciona de almidones, polivinilpirrolidona, gelatina, éteres de celulosa y sus mezclas. Es excepcionalmente preferido usar polivinilpirrolidona, porque con el uso de los principios activos higroscópicos fue posible obtener un especialmente bueno efecto adhesivo. Pero preferentemente, la polivinilpirrolidona tiene que seleccionarse de tal forma que la masa molar media no se haga demasiado más alta de 40.000 g/mol. Los pesos moleculares que son demasiado altos están conectados con una alta viscosidad de la solución de granulación de tal forma que el procedimiento de granulación es considerablemente complicado. En particular, Povidona K25 es adecuado.

La producción de los pregránulos preferentemente comprende una etapa de secado. En esta etapa de secado pueden usarse métodos tales como secado por aspersión, secado en lecho fluidificado, secado al vacío y/o liofilización. Aquí se prefiere utilizar el secado de lecho fluidificado, preferentemente con una temperatura de entrada de aire de como máximo 75 °C, más preferentemente como máximo 65 °C. La humedad residual de los pre-gránulos preferentemente se ajusta a un valor menor de 8 % en peso, más preferentemente menor de 5 % en peso. Cuando la humedad residual de los pregránulos es demasiado alta, entonces esto resulta en una resistencia del núcleo que es insuficiente. Además, las fluctuaciones de la dosis pueden observarse.

La producción de los gránulos del principio activo preferentemente comprende el mezclado de los pregránulos con una solución del principio activo. Por lo tanto el principio activo se une a los pregránulos. Preferentemente, la solución del principio activo comprende el principio activo y un disolvente. Preferentemente, el disolvente es un alcohol, de manera especialmente preferente un alcohol alifático. Preferentemente, el alcohol alifático se selecciona

de metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol y sus mezclas. Aquí, el metanol muestra una buena solubilidad a un bajo punto de ebullición y de esta forma es particularmente preferido. Pero el uso de metanol también está conectado con la desventaja de que posibles residuos tienen que removerse casi completamente debido a su toxicidad.

5 El procedimiento para la producción de gránulos del principio activo preferentemente comprende una etapa de secado. Se ha mostrado que en particular el secado en lecho fluidificado es particularmente ventajoso, porque con el secado en lecho fluidificado fue posible obtener un rápido secado. Por lo tanto de acuerdo con la invención fue posible remover completamente el disolvente de los gránulos del principio activo. De acuerdo con la invención,  
10 remover completamente el disolvente significa un contenido de disolvente residual menor de 5000 ppm (m/m), más preferentemente de como máximo 3000 ppm (m/m), de manera muy especialmente preferente el contenido de disolvente residual es menor de 3000 ppm (m/m), con respecto a la masa total de los gránulos secos del principio activo.

15 De acuerdo con la invención, preferentemente la producción del núcleo comprende la compresión de los gránulos del principio activo. La compresión puede por ejemplo conducirse en una máquina granuladora giratoria, prensa excéntrica, u otro dispositivo para formación de comprimidos. Pero aquí el núcleo puede adherirse y tapar el punzón. Preferentemente, por consiguiente los gránulos del principio activo se mezclan con al menos un lubricante, para obtener una mezcla del núcleo comprimible. Se ha mostrado que este procedimiento es ventajoso, y pueden  
20 obtenerse centros duros con buena desintegración. Esto es un hecho sorprendente, debido a que se esperaría una tendencia a la separación, cuando los gránulos del principio activo altamente compactos se mezclan con el lubricante. La adición del lubricante ya en la etapa de la preparación de los pre-gránulos y/o los gránulos del principio activo puede resultar en gránulos con una dureza inferior y un peor grado de compresión. Por lo tanto preferentemente la adición del lubricante se conduce solamente después de la producción de los gránulos del  
25 principio activo.

Se ha mostrado que en particular los derivados de ácido graso son lubricantes ventajosos. De acuerdo con la invención, los derivados de ácido graso comprenden sales de ácidos grasos, éteres de ácido graso, ácidos grasos y grasas así como sus mezclas, en donde los ácidos grasos preferentemente comprenden al menos 8 átomos de carbono, más preferentemente al menos 12 átomos de carbono.

Por el otro lado, el uso de talco como lubricante en el procedimiento de acuerdo con la invención a menudo puede dar como resultado un efecto de lubricación sub-óptimo. Particularmente ventajoso es el uso de grasas son líquidas a temperatura ambiente y de esta forma permiten un fácil procesamiento. En este caso es particularmente preferido  
35 el aceite de semilla de algodón. Cuando se usan tales grasas, entonces se obtienen centros con una óptima resistencia a la rotura sin ninguna tendencia a taparse.

El lubricante se utiliza en una cantidad que no se excede una relación en masa de como máximo el 10 % en peso, preferentemente como máximo el 8 % en peso, con respecto a la masa total de la mezcla que consiste de gránulos  
40 del principio activo y lubricante, de esta forma la mezcla del núcleo. Cuando las cantidades de lubricante son demasiado altas, entonces esto reduce la humectabilidad del núcleo, y de esta forma la desintegración del núcleo puede influenciarse negativamente. Para obtener un suficiente efecto lubricante, preferentemente al menos el 0,5 % en peso, preferentemente al menos el 1 % en peso de lubricante, con respecto a la masa total de la mezcla del núcleo, deberá utilizarse, lo que después correspondiente también está contenido en el núcleo.

45 El núcleo obtenido preferentemente tiene un peso de como máximo 500 mg, preferentemente como máximo 350 mg, más preferentemente como máximo 250 mg. El diámetro del núcleo es preferentemente como máximo 12 mm, más preferentemente como máximo 10 mm y de manera especialmente preferente como máximo 9 mm. Cuando los núcleos son demasiado grandes, entonces el procesamiento adicional se dificulta, y más a menudos se obtienen formas farmacéuticas que pueden hincharse solamente con dificultad.

La producción de la capa intermedia preferentemente comprende la disolución del agente filmógeno en un disolvente. La producción de la capa intermedia también preferentemente comprende la adición de adyuvantes adicionales opcionales, en particular del plastificante. El resultado es una mezcla de la capa intermedia.

55 El disolvente para la disolución del agente filmógeno es preferentemente un alcohol alifático, seleccionado de metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol y sus mezclas. Más preferentemente es iso-propanol. La mezcla de la capa intermedia se aplica sobre la superficie del núcleo. Para estos métodos tal como por ejemplo los métodos de caldero en calderos cubiertos con azúcar, calderas de tambor, máquinas de revestimiento GS, así como métodos de tubo inmerso, o procedimiento de lecho fluidificado pueden usarse. Es particularmente preferido usar aplicadores GC, porque con éstos es posible un revestimiento más rápido y más uniforme del núcleo que en el caso de por ejemplo un caldero recubierto con azúcar común. Aquí, la aplicación de la mezcla de la capa intermedia preferentemente se conduce a una temperatura de aire de entrada de como máximo 75 °C, más preferentemente  
60 como máximo 60°C. Cuando las temperaturas son demasiado altas, entonces esto puede resultar en la descomposición del principio activo en el núcleo y opcionalmente en la capa intermedia.

65

La producción de la envuelta preferentemente comprende la producción de gránulos del principio activo. Preferentemente, estos gránulos se preparan en la misma forma que los gránulos del principio activo para el núcleo. Debido a que la compresión directa de los gránulos del principio activo es solamente posible con dificultades y para garantizar un volumen adecuado de la envuelta, preferentemente los gránulos del principio activo se mezclan con al menos un adyuvante farmacéuticamente aceptable de tal forma que se obtiene una mezcla de la envuelta. Preferentemente, el al menos un adyuvante es un material de soporte en la envuelta.

A este respecto se ha demostrado que una relación en masa de los gránulos del principio activo en la envuelta de preferentemente al menos el 10 % en peso, preferentemente al menos el 20 % en peso es ventajoso. Preferentemente, la relación en masa de los gránulos es como máximo del 49 % en peso, preferentemente como máximo del 42 % en peso.

Normalmente, con tal procedimiento se esperaría realmente una fuerte tendencia a la separación entre el relativamente alto porcentaje del adyuvante y los compactos gránulos del principio activo, que resulta en una mala desintegración. Sorprendentemente se ha encontrado que exactamente con este procedimiento puede obtenerse una envuelta estable con buenas propiedades de desintegración.

La producción de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente comprende la aplicación de la mezcla de la envuelta sobre la capa intermedia. El término "aplicación" de acuerdo con la invención comprende diferentes métodos, preferentemente presionar la envuelta sobre la capa intermedia, preferentemente utilizando máquinas de compresión de comprimidos comunes. Para evitar el tapado, de esta forma la separación de capas comprimidas individuales y por lo tanto la adhesión de los punzones, al menos un lubricante se preferentemente se adiciona a la mezcla de la envuelta.

Los lubricantes preferidos son los mismos que ya se han mencionado para uso en la producción del núcleo. Pero se ha mostrado que porcentajes ya muy bajos de lubricantes son suficientes para una buena compresibilidad de la mezcla de la envuelta y que sorprendentemente un aumento de la cantidad rápidamente tiene una influencia negativa sobre la humectabilidad y la desintegración de la envuelta. Por lo tanto la cantidad de lubricante en la envuelta deberá preferentemente restringirse a 5 % en peso, preferentemente 4,5 % en peso. Se ha mostrado que los lubricantes ventajosos son en particular grasas que a temperatura ambiente y a presión normal son líquidos y de esta forma pueden procesarse muy fácilmente. Es excepcionalmente preferido usar aceite de semilla de algodón.

La compresión de la envuelta sobre la capa intermedia preferentemente se conduce de tal forma que la mezcla de la envuelta se coloca en la prensa. Cuando el núcleo con la capa intermedia deberá colocarse a aproximadamente el núcleo de la forma farmacéutica que va a ser producida, entonces preferentemente al menos 40 % en peso, más preferentemente al menos 45 % en peso de la mezcla de la envuelta se coloca dentro del dado. Pero preferentemente como máximo 65 % en peso, más preferentemente como máximo 60 % en peso de la mezcla de la envuelta se coloca dentro del dado. Posteriormente, el núcleo con la capa intermedia se inserta y la forma de llena con el porcentaje restante de la mezcla de la envuelta. Posteriormente se aplica la potencia de compresión.

Si la envuelta es presiona sobre la capa intermedia, entonces preferentemente se aplica una presión de como máximo 35 kN, más preferentemente como máximo 30 kN y de manera especialmente preferente como máximo 28 kN. Cuando las fuerzas de presión utilizadas con demasiado altas, entonces por lo general se obtiene las formas farmacéuticas que son demasiado duras, lo que está conectado con una peor liberación del principio activo. También la compresión con fuerzas de presión que son demasiado altas, en particular en el caso de una forma del núcleo cóncava o biplana, puede resultar en la deformación del núcleo. Por lo tanto la capa intermedia puede agrietarse y el principio activo puede destruirse. Las fuerzas de presión que son demasiado altas también pueden resultar en la fragmentación del material pelotilla. Pero preferentemente la fuerza de presión deberá ser más alta de 7,5 kN, más preferentemente 8 kN. Cuando las fuerzas de presión utilizadas son demasiado bajas, entonces se puede observar que la resistencia de la forma farmacéutica es insuficiente.

Preferentemente, la resistencia a la rotura de la forma farmacéutica deberá ser de al menos 60 N, más preferentemente al menos 100 N y de manera muy especialmente preferente al menos 120 N. Pero la resistencia a la rotura preferentemente no deberá exceder 350 N, preferentemente 300 N. Es excepcionalmente preferido, que la resistencia a la rotura de la forma farmacéutica esté entre 140 N y 280 N, aún más preferentemente entre 170 y 270 N. Cuando la resistencia a la rotura es demasiado alta, entonces puede medirse que la desintegración es deficiente. La resistencia a la rotura de un comprimido puede determinarse de acuerdo con métodos comunes en condiciones normales con probadores de dureza con la aplicación de una fuerza de acción diametral, normalmente un espécimen afilado o cónico. De acuerdo con la invención la resistencia a la rotura se determina con un probador de dureza TBH-30.

El diámetro del núcleo es preferentemente de al menos 3 mm, más preferentemente de al menos 4 mm. Cuando el diámetro del núcleo es demasiado bajo, entonces el manejo y la procesabilidad pueden dificultarse. Preferentemente, el diámetro del núcleo es como máximo 16 mm, más preferentemente como máximo 15 mm y de manera especialmente preferente como máximo 14 mm. Cuando el diámetro del núcleo es demasiado alto, entonces el grado de expansión de la forma farmacéutica puede comprometerse. El término "diámetro" significa el diámetro

del núcleo en cada uno de sus sitios más amplios.

El espesor de capa de la envuelta es preferentemente al menos 0,7 mm, más preferentemente al menos 0,8 mm. Cuando el espesor de la capa de la envuelta es demasiado bajo, entonces el manejo de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención y su producción se dificultan. Preferentemente, el espesor de la capa de la envuelta es como máximo 5 mm, preferentemente como máximo 3 mm. Cuando el espesor de la capa de la envuelta es demasiado alto, entonces la forma farmacéutica puede convertirse en muy grande, y el grado de expansión puede comprometerse. El espesor de la capa en este caso es el espesor de la envuelta en cada uno de sus sitios más gruesos.

El diámetro total de la forma farmacéutica depende de los ingredientes que se utilizan respectivamente, en particular los principios activos en el núcleo y la envuelta. También el diámetro del núcleo es un aspecto importante que tiene influencia en el diámetro total de la forma farmacéutica. Preferentemente, el diámetro total de la forma farmacéutica es como máximo 20 mm, además preferentemente como máximo 18 mm, excepcionalmente de preferencia como máximo 16 mm. Cuando los diámetros son demasiado altos, entonces el grado de expansión puede comprometerse. El término "diámetro total" se refiere al diámetro de la forma farmacéutica en cada uno de sus sitios más amplios. Se ha mostrado que un diámetro de la forma farmacéutica de entre 8 mm y 14 mm, en particular entre 11 mm y 13 mm es ventajoso.

Preferentemente, la forma farmacéutica tiene una masa de como máximo 1100 mg, preferentemente como máximo 950 mg y más preferentemente como máximo 850 mg, de tal forma que pueden tomarse muy fácilmente. Pero la forma farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente tiene un peso mínimo de 115 mg, más preferentemente 225 mg, de tal forma que el manejo de la forma farmacéutica también para personas de más edad no es un problema. Particularmente preferido fue un peso de la forma farmacéutica de entre 700 mg y 800 mg.

También en el caso de exposición al aire, la forma farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente tiene una humedad residual, de esta forma un porcentaje absoluta de agua de como máximo el 15 % en peso, preferentemente como máximo el 13 % en peso. Es excepcionalmente preferido, cuando el porcentaje absoluto de agua sea de como máximo el 5 % en peso. Preferentemente, este porcentaje se determina secando a 105 °C hasta que se alcanza un peso constante, en un horno de secado o por medio de un secador infrarrojo, el secador infrarrojo siendo preferido.

Las formas farmacéuticas de la invención tienen la ventaja de tener particularmente una buena estabilidad en almacenamiento, lo que significa que el criterio para la buena estabilidad en almacenamiento del ICH al menos se cumple y preferentemente se excede, es decir, las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención muestran mejores valores de los necesarios. La estabilidad en almacenamiento preferentemente significa un almacenamiento a ciertas condiciones de almacenamiento y durante un cierto tiempo de almacenamiento que puede deducirse de la directiva Q3B ICH (R2) (Impurezas en Nuevos Productos de Fármaco) un suficientemente alto contenido del fármaco de preferentemente más de 90 %, con respecto a la cantidad original del principio activo, está disponible, y que los productos de degradación que pueden arriesgar a los pacientes no exceden un cierto valor máximo. Estos valores máximos pueden deducirse de la directiva Q3B (R2) de ICH.

Las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención han mostrado una buena estabilidad en almacenamiento en estudios de estrés a corto plazo en blísteres comunes (por ejemplo una hoja de aluminio superior, 20 µm de fuerza y una hoja de aluminio inferior, aluminio PVC/PVDC, cristalino) a 25 °C y el 60 % de humedad relativa del aire (corresponde al clima subtropical a Mediterráneo), 30 °C y el 65 % de humedad relativa del aire (corresponde al clima caliente y húmedo) así como a 40 °C y el 75 % de humedad relativa del aire (corresponde a climas muy calientes y particularmente húmedos). Las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención también después del almacenamiento a 25 °C y el 60 % de humedad relativa del aire, 30 °C y el 65 % de humedad relativa del aire o a 40 °C y el 75 % de humedad relativa del aire después de 1 mes preferentemente aún contienen entre 95 % y 105 % de la cantidad teórica del principio activo en la forma farmacéutica, de esta forma cumpliendo con la especificación. Preferentemente, la cantidad del principio activo también después de almacenamiento por 1 mes bajo una de las condiciones mencionadas (25 °C y el 60 % de humedad relativa del aire, 30 °C y el 65 % de humedad relativa del aire o 40 °C y el 75 % de humedad relativa del aire) está entre 96 % y el 103 % y aún más preferentemente entre 97 % y el 102 %, con respecto a la cantidad de principio activo en la forma farmacéutica no almacenada. La masa total de la forma farmacéutica almacenada difiere de la masa de la forma farmacéutica no almacenada, preferentemente en menos del 5 %, aún más preferentemente en menos del 4 % y aún más preferentemente menos de 2 %, cuando el almacenamiento de la forma farmacéutica se conduce por 1 mes a 25 °C y el 60 % de humedad relativa del aire, 30 °C y el 65 % de humedad relativa del aire o 40 °C y el 75 % de humedad relativa del aire. Esto muestra que una absorción de agua del ambiente puede evitarse con la forma farmacéutica de acuerdo con la invención, normalmente comprendiendo un principio activo higroscópico, también en el caso de humedad extrema en la atmósfera del ambiente. También, después de un tiempo de almacenamiento de 1 mes es una de las atmósferas dadas, el diámetro de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención difiere del diámetro de la forma farmacéutica no almacenada preferentemente en menos de 4 %, más preferentemente en menos del 3 % y aún más preferentemente en menos del 2 %. Las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención preferentemente son estables en almacenamiento durante más de 6 meses, preferentemente al menos 12 meses de tiempo de

almacenamiento en condiciones normales de acuerdo con las directivas internacionales de ICH.

Las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención se caracterizan por una excelente uniformidad de la masa y uniformidad del contenido, lo que se garantiza por la composición de las formas farmacéuticas y el procedimiento de producción. Las pruebas se condujeron de acuerdo con los métodos respectivos de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 7). La forma farmacéutica preferentemente muestra una uniformidad de la masa de modo que la masa de 20 de tales formas farmacéuticas preferentemente no difiere en más del 5 %, difiere más preferentemente en menos de 5 %, aún más preferentemente en menos del 4 % del valor medio de la masa de la forma farmacéutica que se deduce de la masa de 20 formas farmacéuticas. La forma farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente muestra una uniformidad del contenido de modo que el contenido del principio activo en 10 de tales formas farmacéuticas cada una está entre 85 % y 115 %, preferentemente entre el 87 % y el 113 % e idealmente entre el 95 % y el 105 %, con respecto al valor medio del contenido del principio activo en las 10 formas farmacéuticas.

Con la forma farmacéutica de acuerdo con la invención y el procedimiento de producción de acuerdo con la invención de esta forma es posible proveer en particular principios activos higroscópicos, de esta forma principios activos que solamente pueden procesarse con dificultades, en forma tal que una ingestión de varias veces al día se simula. Aquí el primer porcentaje del principio activo se libera inmediatamente en la primera fase. Tal liberación es particularmente ventajosa en el caso de una terapia a corto plazo, cuando el nivel de plasma deseado deberá alcanzarse tan rápido como sea posible y al mismo tiempo el efecto deberá ser prolongado por las fases posteriores de liberación. Tal sistema de liberación también puede ser ventajoso en el caso de una terapia a largo plazo, en particular en el caso en donde los largos intervalos de dosificación al final del intervalo, el valor cae por debajo de una concentración de efecto mínima. Mediante la rápida liberación inicial del principio activo a partir del seguimiento de la forma farmacéutica, el nivel en plasma aumenta rápidamente y después en el intervalo requerido de nuevo.

A este respecto, la forma farmacéutica tiene un tamaño que es adecuado para la ingestión oral. Se caracteriza por alta estabilidad mecánica también en el caso de largo almacenamiento. En particular los principios activos higroscópicos que son ácidos y/o altamente solubles como un beneficio del diseño de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención. De tal forma que la dosis diaria de tales principios activos en particular puede reducirse a la ingestión de una sola dosis diaria que puede tener una influencia positiva sobre el cumplimiento del paciente y directamente sobre los costos de la salud.

La forma farmacéutica de acuerdo con la invención es particularmente adecuada para la administración de los siguientes principios activos y/o sus sales farmacéuticamente aceptable: ácido valproico, carbamazepina, tetraciclina, lincomicina, clindamicina, eritromicina, rifampicina, metformina, atenolol, ranitidina, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, omeprazol, metildopa, minoxidil, betahistina, dexametasona, prednisolona, piracetam, pravastatina y gemfibrozil.

El ácido valproico y la carbamazepina se utilizan particularmente para el tratamiento de epilepsia. La tetraciclina, lincomicina, clindamicina, eritromicina y rifampicina son adecuados para el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas. La metformina se utiliza en el caso de diabetes mellitus. El principio activo atenolol se utiliza en el caso de problemas cardiovasculares funcionales, arritmias, hipertensión arterial y angina de pecho. También la metildopa y minoxidil son adecuados para el tratamiento de hipertensión. Los principios activos ranitidina y omeprazol son en particular utilizados para el tratamiento de úlceras gastrointestinales, esofagitis por reflujo y el síndrome de Zollinger-Ellison. El ácido acetilsalicílico y diclofenaco se usan contra el dolor. El ácido acetilsalicílico en bajas dosis también es adecuado para inhibir la agregación de trombocitos en el caso de angina de pecho o después de infarto cardíaco agudo.

El principio activo betahistina se utiliza para el tratamiento del complejo del síntoma de Menière, que son los síntomas tales como mareo, por lo general en combinación con náusea y/o vómito, zumbido en los oídos y pérdida de la audición. La dexametasona como un corticoesteroide se usa en el caso de enfermedades autoinmunitarias, edema cerebral y asma. La prednisolona como un corticoesteroide se utiliza particularmente en el caso de insuficiencia de la corteza adrenal. El principio activo piracetam es particularmente adecuado en el caso de trastornos funcionales relacionados con el cerebro. Gemfibrozil y pravastatina se utilizan normalmente para el tratamiento de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

Por lo tanto, de acuerdo con la invención también es el uso de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención para el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada de epilepsia, enfermedad infecciosa bacteriana, diabetes mellitus, problemas cardiovasculares funcionales, arritmias, hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, úlcera gastrointestinal, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, dolores, mareo, en particular en conexión con el complejo del síndrome de Menière, enfermedad autoinmunitaria, edema cerebral, asma, insuficiencia de la corteza cerebral, trastornos funcionales relacionados con el cerebro, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Preferentemente aquí la forma farmacéutica se toma una vez al día. De acuerdo con la invención el uso de la forma farmacéutica para el tratamiento de mareo en conexión con el complejo del síntoma de Menière es particularmente preferible.

También de acuerdo con la invención es un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad, seleccionada de epilepsia, enfermedad infecciosa bacteriana, diabetes mellitus, problemas cardiovasculares funcionales, arritmias, hipertensión, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, úlcera gastrointestinal, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, dolores, mareos en conexión con el complejo del síntoma de Menière, enfermedad autoinmunitaria, edema cerebral, asma, trastornos funcionales relacionados con el cerebro, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, en donde el procedimiento comprende la administración de una forma farmacéutica de acuerdo con la invención. Preferentemente, esta administración tiene lugar una sola vez al día.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1: Producción de una forma farmacéutica de acuerdo con la invención

| Elemento                  | Ingrediente   | Cantidad por forma farmacéutica (mg) | Función               |
|---------------------------|---|--------------------------------------|-----------------------|
| <b>Núcleo</b>             | diclorhidrato de betahistina                        | 24                                   | principio activo      |
|                           | lactosa monohidratada (Granulac® 230)               | 53                                   | material de soporte   |
|                           | celulosa microcristalina (Vivapur® 102)             | 30                                   | material de soporte   |
|                           | almidón de maíz                                     | 53                                   | material de soporte   |
|                           | ácido cítrico, anhidro                              | 24                                   | sustancia tampón      |
|                           | Povidona K25 (Plasdone® K25)                        | 2                                    | agente de granulación |
|                           | Aceite de semilla de algodón endurecido (Lubritab®) | 5                                    | lubricante            |
|                           | masa total  | 191                                  |                       |
| <b>Capa intermedia</b>    | Eudragit® S 100                                     | 6,67                                 | agente filmógeno      |
|                           | Eudragit® L 100                                     | 1,67                                 | agente filmógeno      |
|                           | Triacetina  | 2,50                                 | plastificante         |
|                           | Talco   | 4,17                                 | material de relleno   |
|                           | masa total  | 15,01                                |                       |
| <b>Envuelta</b>           | diclorhidrato de betahistina                        | 24                                   | principio activo      |
|                           | lactosa monohidratada (Granulac® 230)               | 53                                   | material de soporte   |
|                           | lactosa monohidratada (Tabletose® 80)               | 128,5                                | material de soporte   |
|                           | celulosa microcristalina (Vivapur® 102)             | 230                                  | material de soporte   |
|                           | almidón de maíz                                     | 53                                   | material de soporte   |
|                           | ácido cítrico, anhidro                              | 24                                   | sustancia tampón      |
|                           | Povidona K25 (Plasdone® K25)                        | 2                                    | agente de granulación |
|                           | almidón de maíz pregelatinizado (Starch 1500®)      | 30                                   | material de soporte   |
|                           | aceite de semilla de algodón endurecido (Lubritab®) | 5,5                                  | lubricante            |
|                           | masa total  | 550                                  |                       |
| <b>Forma farmacéutica</b> | <b>masa</b>   | <b>756,01</b>                        |                       |

Se preparó una forma farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de un comprimido de núcleo-envuelta. En primer lugar se preparó el núcleo. Para la producción del núcleo se prepararon pregránulos. Para ello los materiales de soporte, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y almidón de maíz y la sustancia tampón de ácido cítrico se mezclaron intensivamente en una máquina mezcladora/granuladora (Diosna P10). Posteriormente, la mezcla se granuló en la máquina mezcladora Diosna P10 con una solución de granulación. La solución de granulación se preparó disolviendo Povidona K25 en agua purificada de tal forma que la solución contenía el 16 % en peso de Povidona K25. Posteriormente, los pregránulos se secaron en un dispositivo de lecho fluidificado (GPCG-3) a 60 °C hasta una humedad residual de < 5 %. Posteriormente, los pregránulos secos se tamizaron (ancho de malla 1 mm).

A partir de los pregránulos, los gránulos de principio activo se produjeron por la adición de una solución de diclorhidrato de betahistina en metanol. A este respecto la solución transparente contenía el 28,5 % en peso de diclorhidrato de betahistina. Para esto los pregránulos se colocaron en la máquina mezcladora/granuladora Diosna 10 y se granularon con la solución del principio activo. Los gránulos del principio activo obtenidos se secaron en un dispositivo de lecho fluidificado (GPCG-3) hasta un contenido de metanol residual de < 3000 ppm. Posteriormente, los gránulos del principio activo secados se tamizaron (ancho de malla 1 mm).

Posteriormente a los gránulos de principio activo se agregó aceite de semilla de algodón endurecido y se mezcló en una mezcladora. La mezcla del núcleo obtenida se comprimió con una máquina granuladora giratoria. Se obtuvieron los centros biconvexos con un diámetro de 8 mm. Los centros obtenidos tuvieron un peso de 191 mg y una altura de 3,85 mm.

Posteriormente, se produjo la capa intermedia. Para esto los agentes filmógenos Eudragit® S 100 y Eudragit® L 100 se disolvieron en iso-propanol, en donde el contenido en los agentes filmógenos en la solución era del 5,9 % en peso. Dentro de la solución el plastificante triacetina así como el adyuvante de talco se agitaron. También se agregó agua (6,67 ml). Posteriormente, la mezcla de la capa intermedia se aplicó sobre el núcleo de tal forma que se cubría completamente el núcleo. La aplicación de la mezcla de la capa intermedia se realizó en una máquina de recubrimiento GS (GS-IO) a la temperatura del aire de entrada de 50 °C.

Para la producción de la envuelta, los gránulos del principio activo se prepararon de manera análoga al núcleo de modo que se dispusieron previamente 186 mg de gránulos del principio activo. Estos gránulos de principio activo se mezclaron con los materiales de soporte lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y almidón de maíz pregelatinizado así como el lubricante de aceite de semilla de algodón endurecido. Esto dio como resultado la mezcla de la envuelta. El porcentaje de los gránulos del principio activo en la mezcla de la envuelta era por lo tanto del 33,8 % en peso.

En la última etapa, la mezcla de la envuelta se presionó sobre la capa intermedia en una prensa Syl-one con sistema de alimentación de comprimidos. Para esto, se colocaron 300 mg de la mezcla de la envuelta dentro de un dado (redondo, biconvexo, con un diámetro de 12 mm, radio de curvatura 9,5 mm). A continuación el núcleo con la capa intermedia se colocó céntricamente. En una segunda etapa de material de relleno, el porcentaje restante de la mezcla de la envuelta se presionó con una fuerza de presión de 10 kN. El comprimido de envuelta/núcleo tenía una resistencia a la rotura de 140 N, medida con un probador de dureza Erweka TBH-30. En una forma de realización adicional, se utilizaron los mismos materiales de partida, proporciones de cantidades y métodos de producción, en donde en la etapa de compresión de la envuelta, se aplicó una fuerza de presión de 25 kN, de tal forma que se obtuvo un comprimido de envuelta/núcleo con una resistencia a la rotura de 280 N.

**Ejemplo 2: Producción de una forma farmacéutica de acuerdo con la invención**

| Elemento  | Ingrediente     | Cantidad por forma farmacéutica (mg) | Función             |
|---|-----------------|--------------------------------------|---------------------|
| Capa intermedia   | Eudragit® S 100 | 8,874                                | agente filmógeno    |
|   | Eudragit® L 100 | 2,225                                | agente filmógeno    |
|   | Triacetina      | 3,331                                | plastificante       |
|   | Talco           | 5,556                                | material de relleno |
|   | masa total      | 19,986                               |                     |
| Se preparó un comprimido de núcleo-envuelta con una composición del núcleo y de la envuelta como en el ejemplo 1. |                 |                                      |                     |

Sin embargo la composición de la capa intermedia se alteró, en donde se seleccionó un peso mayor de la capa intermedia. El mayor peso seleccionado de la capa intermedia además contribuyó a un aumento de la resistencia mecánica del núcleo. La capa intermedia seleccionada se disuelve a un valor de pH de 7,0 a 7,2. De esta manera la capa intermedia permite la liberación del porcentaje de principio activo a partir del núcleo dentro de la sección media del intestino.

La producción del núcleo y la envuelta se realizó como se describe en el ejemplo 1. La producción de la capa intermedia se realizó mediante la disolución de los agentes filmógenos Eudragit® S 100 y Eudragit® L 100 en iso-propanol, en donde el contenido de los agentes filmógenos en la solución era del 5,9 % en peso. Dentro de la solución se agitaron el plastificante triacetina y el adyuvante talco. También se agregó agua (8,86 ml). Posteriormente, la mezcla de la capa intermedia se aplicó sobre el núcleo de tal forma que cubría completamente el núcleo. La aplicación de la mezcla de la capa intermedia se realizó en una máquina de recubrimiento GS (GS-10) a una temperatura de la entrada de aire de 50 °C.

**Ejemplo 3: Producción de una forma farmacéutica de acuerdo con la invención**

| Elemento        | Ingrediente     | Cantidad por forma farmacéutica (mg) | Función             |
|-----------------|-----------------|--------------------------------------|---------------------|
| Capa intermedia | Eudragit® S 100 | 11,099                               | agente filmógeno    |
|                 | Triacetina      | 3,331                                | plastificante       |
|                 | Talco           | 5,556                                | material de relleno |
|                 | masa total      | 19,986                               |                     |

| Elemento   | Ingrediente | Cantidad por forma farmacéutica (mg) | Función |
|--|-------------|--------------------------------------|---------|
| Se preparó un comprimido de núcleo-envuelta con una composición del núcleo y de la envuelta como en el ejemplo 1. Sin embargo la composición de la capa intermedia se alteró, en donde se seleccionó un peso mayor de la |             |                                      |         |

Capa intermedia, de manera análoga al ejemplo 2. El mayor peso seleccionado de la capa intermedia además contribuyó a un aumento de la resistencia mecánica del núcleo. La capa intermedia seleccionada se disolvió a un valor de pH de 7,2 a 7,5. De esta manera la capa intermedia permite la liberación de porcentaje del principio activo a partir del núcleo dentro de la sección inferior del intestino.

La producción del núcleo y la envuelta se realizó como se describe en el ejemplo 1. La producción de la capa intermedia comprendía la disolución del agente filmógeno Eudragit® S 100 en iso-propanol, en donde el contenido del agente filmógeno en la solución era del 5,9 % en peso. Dentro de la solución se agitaron el plastificante triacetina y el adyuvante talco. También se agregó agua (8,86 ml). Posteriormente, la mezcla de la capa intermedia se aplicó sobre el núcleo de tal forma que cubría completamente el núcleo. La aplicación de la mezcla de la capa intermedia se realizó en una máquina de recubrimiento GS (GS-IO) a una temperatura de la entrada de aire de 50 °C.

#### Ejemplo 4:

En el ejemplo 4 se hizo un ensayo para determinar la liberación del principio activo diclorhidrato de betahistina a partir de un núcleo con capa intermedia con la composición de acuerdo con el ejemplo 1, sin embargo sin envuelta. De esta forma el núcleo con capa intermedia comprendía 24 mg de diclorhidrato de betahistina. La liberación se determinó con un aparato de palas. La Figura 2 muestra los resultados correspondientes.

#### Ejemplo 5: Estabilidad de la forma farmacéutica de acuerdo con la invención

Se preparó una forma farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de un comprimido de núcleo-envuelta con una composición del núcleo y de la envuelta como en el ejemplo 1. Blísteres (hoja de aluminio en la parte superior, 20 µm dura, lámina inferior de hoja de PVC/PVDC, transparente) que comprenden la forma farmacéutica se sometieron a una prueba de tensión durante 1 mes, es decir, se almacenaron a 25 °C/60 % de humedad relativa del aire, 30 °C/65 % de humedad relativa del aire y 40 °C/75 % de humedad relativa del aire. La forma farmacéutica después del almacenamiento mostró los parámetros expuestos a continuación. Se puede ver que la forma farmacéutica de acuerdo con la invención también es estable en condiciones de almacenamiento extremas y no se tapa y/o hincha a pesar del principio activo higroscópico. También después de almacenamiento por 1 mes a condiciones extremas las impurezas de acuerdo con la especificación y/o la monografía de acuerdo con la Ph. Eur. 7 estuvieron por debajo de los valores límites respectivamente definidos y/o no estuvieron presentes en cantidades medibles.

| Parámetro  | Forma farmacéutica no almacenada | Almacenamiento 1 mes a 25 °C/60 % de humedad relativa del aire | Almacenamiento 1 mes a 30 °C/65 % de humedad relativa del aire | Almacenamiento 1 mes a 40 °C/75 % de humedad relativa del aire |
|--|----------------------------------|--|--|--|
| Altura (mm)  | 7,1                              | 7,1  | 7,1  | 7,2  |
| Diámetro (mm)  | 12,0                             | 12,0   | 12,0   | 12,1   |
| Peso real (mg)   | 755,7                            | 757,6  | 757,4  | 767,0  |
| Contenido (% de la cantidad teórica de principio activo) | 100,6                            | 101,1  | 101,5  | 100,8  |

#### Descripción de las figuras:

La Figura 1 muestra la evolución de la liberación de dos formas farmacéuticas de acuerdo con la invención, producidas de acuerdo con el ejemplo de realización 1, que comprende 24 mg de diclorhidrato de betahistina en la envuelta y 24 mg de diclorhidrato de betahistina en el núcleo. La envuelta se comprimió sobre el núcleo con la capa intermedia con una fuerza de presión de 10 kN o 25 kN. A este respecto se imita una evolución de pH que corresponde a las condiciones fisiológicas. Una liberación del 100 % significa una liberación de 48 mg de diclorhidrato de betahistina a partir de la forma farmacéutica, es decir 24 mg de la envuelta y 24 mg del núcleo. La forma farmacéutica de acuerdo con la invención libera el diclorhidrato de betahistina en una forma bifásica, es decir, se pulsa en primer lugar a partir de la envuelta y partiendo de un pH 7,0 (después de aproximadamente 8,5 horas) después de la disolución de la capa intermedia del núcleo resistente a los jugos gástricos. De esta manera se simula una ingestión de dos veces al día, es decir, la ingestión de dos formas farmacéuticas comercialmente disponibles sin ninguna modificación de liberación particular con una separación de 8 a 12 horas. Con el diseño especial de la forma

farmacéutica se obtiene un perfil de liberación óptimo. Puede esperarse que esto también se confirme *in vivo*.

5 La Figura 2 muestra la evolución de la liberación a partir del núcleo con capa intermedia de acuerdo con el ejemplo 4. Una liberación del 50 % corresponde a la liberación de 24 mg de diclorhidrato de betahistina. Se puede ver que solamente a partir de un valor de pH de 7,0 la disolución de la capa intermedia tiene lugar y el porcentaje de principio activo se libera a partir del núcleo. Es decir, el núcleo con capa intermedia es estable en las secciones superiores del intestino, en donde la desintegración solamente se inicia a un valor de pH a partir de 7,0, lo que corresponde a la sección del intestino del íleon al colon y a un tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal sin liberación de 7 a 12 horas.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Forma farmacéutica, que comprende
- 5       a. un núcleo,  
      b. una capa intermedia resistente a los jugos gástricos que está dispuesta sobre la superficie del núcleo, y  
      c. una envuelta que está dispuesta en el lado opuesto al núcleo de la capa intermedia,
- 10 en la que tanto el núcleo como la envuelta contienen en cada caso un porcentaje de un principio activo, y en la que la forma farmacéutica libera el principio activo al menos en dos fases, refiriéndose la primera fase a la liberación inmediata del principio activo después de la entrada en los jugos gástricos, teniendo la relación en masa de envuelta con respecto a núcleo un valor de al menos 0,5:1.
- 15 2. Forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la capa intermedia comprende un agente filmógeno.
3. Forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que están contenidos en total entre 1 mg y 200 mg del principio activo en la forma farmacéutica.
- 20 4. Forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que el núcleo presenta al menos un material de soporte.
5. Forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que el núcleo comprende al menos una sustancia tampón.
- 25 6. Forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que el porcentaje del principio activo en el núcleo y en la envuelta asciende en cada caso a del 40 % al 60 % de la cantidad total del principio activo en la forma farmacéutica.
- 30 7. Forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en masa de envuelta con respecto a núcleo tiene un valor de al menos 1,8:1.
8. Forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en masa de núcleo con respecto a capa intermedia tiene un valor de al menos 3:1.
- 35 9. Forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en masa de núcleo con respecto a capa intermedia tiene un valor de como máximo 40:1.
10. Forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que el principio activo es betahistina o una sal farmacéuticamente adecuada de betahistina.
- 40 11. Forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que el principio activo se selecciona de diclorhidrato de betahistina y dimesilato de betahistina, y en la que entre 2 mg y 55 mg, con respecto a la base del principio activo, están contenidos en la forma farmacéutica.
- 45 12. Forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma farmacéutica consiste en el núcleo, la capa intermedia y la envuelta.
- 50 13. Forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma farmacéutica es un comprimido de núcleo-envuelta.
14. Procedimiento para la producción de una forma farmacéutica de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 13, con las etapas
- 55       a. producir el núcleo,  
      b. producir la capa intermedia,  
      c. producir la envuelta.
- 60 15. Forma farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un procedimiento de terapia.

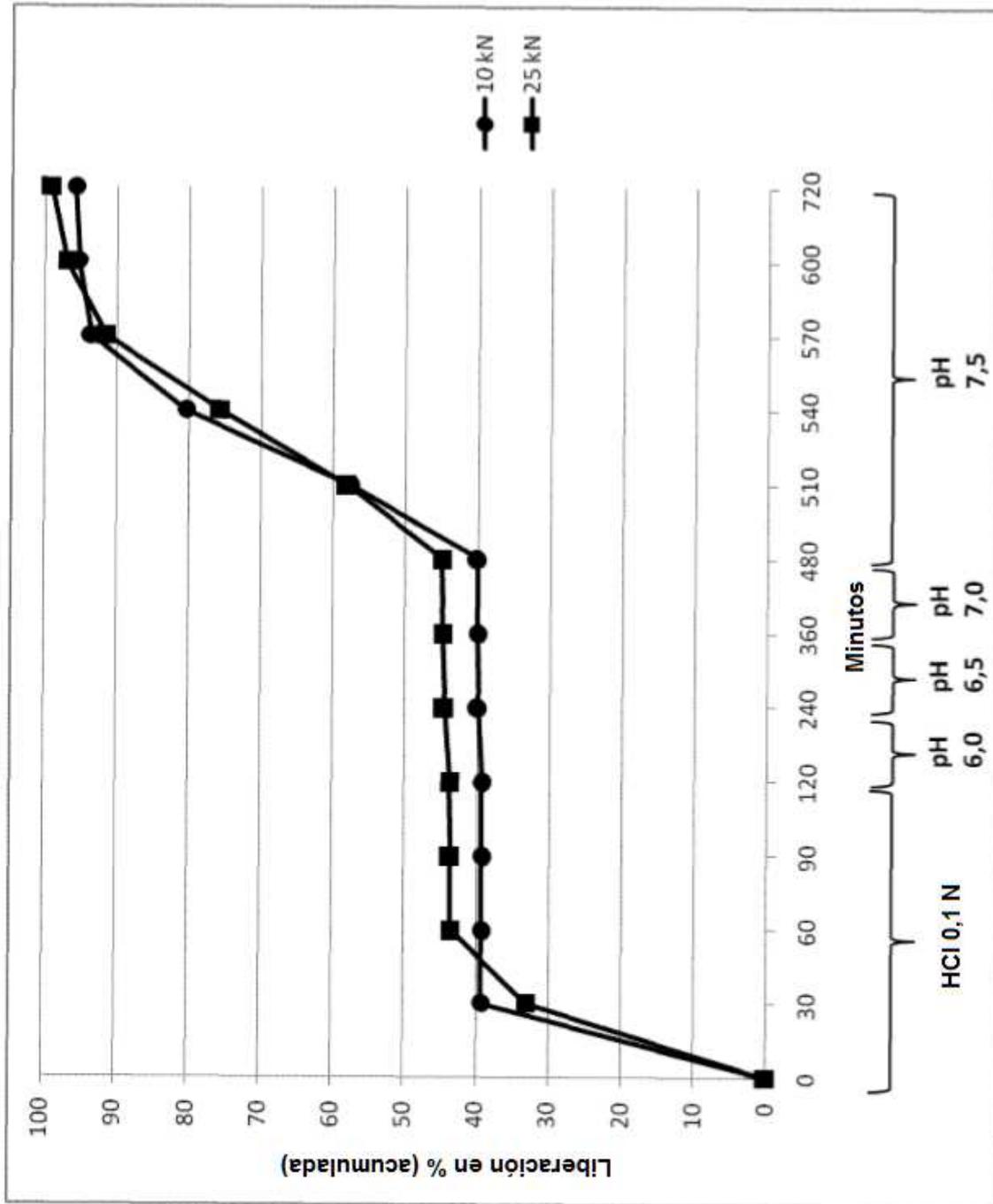


Figura 1

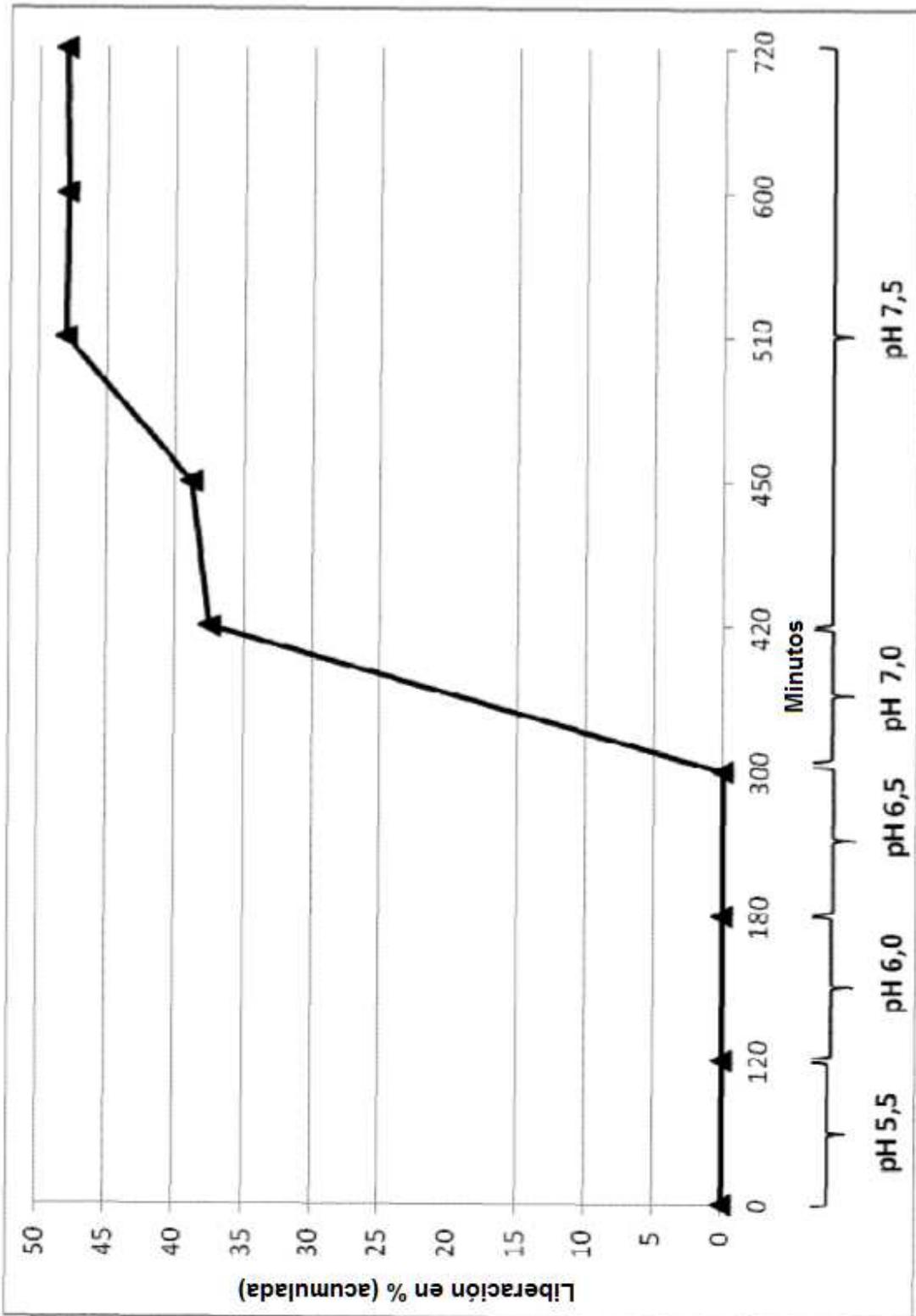


Figura 2